Partie VI

Pathologie respiratoire

Coordinateur : S. Limat

PLAN DE LA PARTIE

27 Traitement de l'asthme (à l'exception de la désensibilisation) 439
28 Traitement de l'insuffisance respiratoire chronique 471
29 Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire 495
30 Traitement de la mucoviscidose 519

0003638421.INDD 437 9/5/2018 12:49:29 PM

Chapitre 27

Traitement de l'asthme (à l'exception de la désensibilisation)

Sébastien Chanoine, Pierrick Bedouch, Christophe Pison, Isabelle Pin

PLAN DU CHAPITRE

Généralités 440
Critères de choix thérapeutique 449
Optimisation thérapeutique 454
Conseils au patient et éducation thérapeutique 464

POINTS CLÉS

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes. Apparaissant souvent dans l'enfance, l'asthme peut rester stable tout au long de la vie, disparaître pendant plusieurs années, réapparaître et s'aggraver à tout âge. L'étiologie de l'asthme est encore mal connue mais résulte d'interactions complexes entre facteurs génétiques, environnementaux et comportementaux.

L'asthme est une maladie chronique qui peut s'exprimer par la survenue plus ou moins brutale d'épisodes aigus de dyspnée, avec sifflements expiratoires, expectoration et pesanteur thoracique, correspondant aux crises d'asthme et pouvant évoluer vers l'exacerbation ou l'asthme aigu grave. La prise en charge de l'asthme repose principalement sur l'éviction des facteurs déclenchants (allergènes) et sur la prise de médicaments même en l'absence de crise.

La prise en charge thérapeutique de l'asthme repose sur un traitement de fond en cas d'asthme persistant qui doit clairement être différencié du traitement de crise dont le recours correspond généralement à un mauvais contrôle de la maladie. Les traitements de l'asthme ont pour objectif de contrôler la maladie (suppression ou réduction des symptômes, prévention des exacerbations et de l'obstruction bronchique, amélioration de la qualité de vie.

Plusieurs classes pharmacologiques sont disponibles : glucocorticoïdes, bêta2-mimétiques, cromones, antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, anticholinergiques, xanthines et anticorps monoclonaux. Plusieurs innovations thérapeutiques sont en cours d'évaluation.

L'objectif du traitement de fond de l'asthme est d'obtenir et de maintenir le contrôle de la maladie. Il repose, chez l'adulte, sur cinq niveaux thérapeutiques d'intensité croissante :

- niveau 1 : pas de traitement de fond (traitement symptomatique à la demande) ;
- niveau 2 : corticothérapie par voie inhalée à faible dose ou antagonistes des récepteurs aux leucotriènes ;
- niveau 3 : corticothérapie par voie inhalée à faible dose + bêta2-mimétiques à longue durée d'action ou corticothérapie inhalée à moyenne ou forte dose ou corticothérapie inhalée à faible dose + antagonistes des récepteurs aux leucotriènes ou corticothérapie inhalée à faible dose + théophylline ;
- niveau 4 : corticothérapie par voie inhalée à moyenne ou forte dose + bêta2-mimétiques à longue durée d'action ± tiotropium ou corticothérapie par voie inhalée à forte dose + antagoniste des récepteurs aux leucotriènes ou théophylline ;
- niveau 5 : en association aux traitements de niveau 4, introduction d'un traitement (ex. tiotropium, anticorps anti-IgE ou IL-5) ou corticothérapie par voie orale.

Il convient de disposer en permanence d'un traitement symptomatique. Le traitement de la crise simple repose sur les bêta2-mimétiques d'action rapide dès les premiers symptômes. En période d'exacerbation, une corticothérapie par voie orale est requise pendant 5 à 7 jours. La prise en charge de l'asthme aigu grave doit être réalisée en milieu médicalisé. Un recours fréquent aux traitements symptomatiques doit faire évoquer un mauvais contrôle de la maladie.

L'adaptation posologique repose sur l'efficacité et la tolérance afin d'obtenir et de maintenir le contrôle de l'asthme.

La voie inhalée est celle à privilégier en raison de son meilleur rapport bénéfice/risque. Néanmoins, le bon usage des dispositifs médicaux d'inhalation est un réel problème qui conditionne l'efficacité et la tolérance du traitement.

© 2018, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

0003638421.INDD 439 9/5/2018 12:49:29 PM

Généralités

Épidémiologie

L'asthme constitue un enjeu de santé publique. Selon l'Organisation mondiale de la santé, 300 millions de personnes souffrent actuellement d'asthme dans le monde [1]. La prévalence de l'asthme va largement augmenter puisque 100 millions de nouveaux cas sont prévus d'ici 2025 [2]. La prévalence de l'asthme varie significativement entre les pays (0,2 % en Chine à 21 % en Australie en 2002-2003), touchant principalement les pays industrialisés [3]. En France, l'asthme concerne 10 % des enfants et 7 % de la population adulte, touchant plus fréquemment les garçons dans l'enfance avec une inversion du *sex-ratio* à la puberté [4]. Il conduit à plus de 50 000 hospitalisations et 1 000 décès chaque année en France [4]. Les conséquences socio-économiques de l'asthme sont considérables avec des coûts estimés à 33 milliards €/an en Europe et 1,5 milliard €/an en France [5, 6].

Une large partie de la population asthmatique reste encore insuffisamment contrôlée, en raison de la non-reconnaissance, de l'absence de contrôle par le patient, de l'absence de traitement régulier, d'une mauvaise observance, d'un suivi médical irrégulier ou d'une résistance aux médicaments [7]. L'asthme non contrôlé, défini selon les recommandations du *Global Initiative for Asthma* (GINA) [8], représente 32 % des patients asthmatiques en Europe, avec une variabilité géographique importante (20 à 67 % selon les pays) [7]. En France, la prévalence de l'asthme non contrôlé pourrait concerner environ un tiers des patients asthmatiques [7]. L'impact socio-économique de l'asthme non contrôlé est considérable. Il conduit à une diminution importante de la qualité de vie, avec notamment une majoration du risque d'épisodes dépressifs, et constitue une large part des coûts directs et indirects associés à l'asthme, en termes d'absentéisme, de traitement ou d'hospitalisation [6-8]. Comparativement à l'asthme contrôlé, l'asthme partiellement et non contrôlé représente un surcoût associé au recours aux soins respectivement de 516 et 1 812 €/patient/an [6].

Définition – Étiologie

L'asthme est une maladie chronique des voies aériennes, dont la définition reste controversée à ce jour, certains contestants même la possibilité de regrouper sous cette entité des phénotypes très hétérogènes [9]. Elle se manifeste par des épisodes récidivants de toux, de sifflements et de dyspnée, traduisant un trouble ventilatoire obstructif partiellement réversible, spontanément ou sous l'effet d'un traitement [8]. L'asthme est une maladie dont l'expression varie au cours du temps. Apparaissant souvent dans l'enfance, l'asthme peut rester stable tout au long de la vie, disparaître pendant plusieurs années, réapparaître et s'aggraver à tout âge. L'étiologie de l'asthme est encore mal connue mais résulte d'interactions complexes entre facteurs génétiques, environnementaux et comportementaux [8]. De nombreux facteurs de risque sont impliqués dans la survenue de la maladie, son évolution et son expression au cours du temps, tels que des facteurs personnels (ex. sexe, genre, allergie, obésité, stress), des facteurs comportementaux (ex. habitudes alimentaires, tabagisme, activité physique, médicaments), des expositions professionnelles (ex. isocyanates, latex, aldéhydes), des facteurs environnementaux intérieurs (ex. poussières, moisissures, phtalates, phénols) et extérieurs (ex. pollens, pollutions atmosphériques). L'asthme est souvent associé (en particulier dans l'asthme sévère ou difficile à traiter) à des comorbidités, qui jouent le rôle de facteurs de risque ou de facteurs modificateurs dans l'apparition et l'évolution de la maladie (ex. rhinoconjonctivite allergique, rhinosinusite, polypes nasaux, bronchopneumopathie chronique obstructive, reflux gastroduodénal, obésité, syndrome d'apnée obstructive du sommeil, troubles psychologiques ou hormonaux).

Physiopathologie en lien avec la thérapeutique

Mécanismes physiopathologiques de l'asthme

Ils sont complexes et restent partiellement inconnus. L'asthme met en jeu de nombreux médiateurs dont les effets vont se succéder, s'associer ou s'inhiber. La physiopathologie de l'asthme repose sur l'association d'une inflammation associée à une hyperréactivité bronchique et caractérisée par une infiltration cellulaire (polynucléaires éosinophiles, neutrophiles, lymphocytes T et monocytes), d'un bronchospasme, d'une hypersécrétion de mucus et de lésions de l'épithélium bronchique (fig. 27.1). Le mastocyte joue un rôle essentiel dans la physiopathologie de l'asthme puisqu'il est la cible de la réaction immunologique, et qu'il libère les médiateurs à l'origine de la crise d'asthme. L'importance de

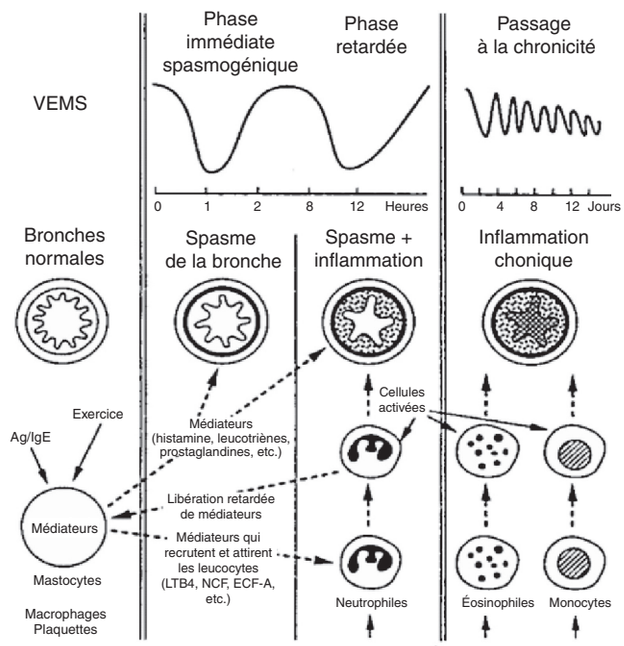

Fig. 27.1 Mécanismes physiopathologiques intervenant dans l'apparition de l'asthme. *D'après Advenier et al., La Lettre du Pharmacologue 1993 ; 7 : 24-8, avec l'autorisation d'Edimark Santé.*

ces phénomènes physiopathologiques évolue dans le temps, caractérisant la chronicité de la maladie asthmatique.

Exploration fonctionnelle respiratoire

Les mécanismes physiopathologiques de l'asthme conduisent à une diminution de la fonction ventilatoire sur un mode obstructif. L'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) est indispensable pour le diagnostic, le dépistage de la maladie, mais également très utile au pronostic et au suivi thérapeutique. L'EFR constitue le complément indispensable de l'examen clinique et radiographique en pneumologie. Elle regroupe l'ensemble des explorations permettant de mesurer les variables quantifiables de la fonction respiratoire, et d'apprécier ainsi le retentissement fonctionnel de la pathologie respiratoire. Elle comprend classiquement la réalisation d'une spirométrie, permettant de mesurer les volumes pulmonaires mobilisables et les débits expiratoires forcés, et ainsi de mesurer le volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) qui, rapporté à la capacité vitale forcée (CVF), constitue l'indice de référence de l'obstruction bronchique (coefficient ou rapport de Tiffeneau = VEMS/CVF). D'autres paramètres d'obstruction sont également étudiés (DEM_{25-75} représentant le débit des petites voies aériennes, débit expiratoire médian représentant le débit des voies aériennes moyennes, débit expiratoire de pointe ou DEP représentant le débit des grandes voies aériennes).

L'examen spirométrique se déroule en quatre phases (fig. 27.2) :

1. inspiration maximale lente et sans forcer ;
2. expiration maximale complète et forcée ;
3. inspiration maximale complète et forcée ;
4. respiration normale au repos.

Un graphique représentant la courbe débit-volume durant les phases 2 et 3 de cet exercice est tracé. La courbe expiratoire est représentée au-dessus de l'axe des abscisses, la courbe inspiratoire étant située en dessous. En abscisse, la valeur mesurée en litres entre le début et la fin de l'expiration forcée correspond à la CVF. En ordonnée, le débit expiratoire s'élève rapidement jusqu'à une valeur maximale, le DEP, puis redescend progressivement. Une courbe volume-temps est également obtenue au cours de cet examen et permet d'obtenir le VEMS.

Les résultats de l'EFR d'un patient s'interprètent sur la base d'une comparaison avec des valeurs de référence dites normales ou théoriques. Ces références sont établies en fonction des caractéristiques des patients (âge, sexe, taille, ethnie) et standardisées au niveau international. Des dispositifs portatifs, manuels (ex. *peakflow*) ou électroniques (ex. spiromètre électronique Piko) permettent d'apprécier la gravité et l'évolution de la maladie en mesurant le DEP en ambulatoire (*cf.* partie correspondante).

D'autres indices fonctionnels, comme la mesure des résistances des voies aériennes, la mesure de la distension thoracique ou celle du monoxyde d'azote dans l'air expiré, peuvent être évalués pour explorer la maladie asthmatique.

Test de réversibilité de l'obstruction bronchique

Devant une obstruction bronchique, la réversibilité de l'obstruction doit être explorée. Pour établir le test de réversibilité, le protocole suivant peut être proposé :

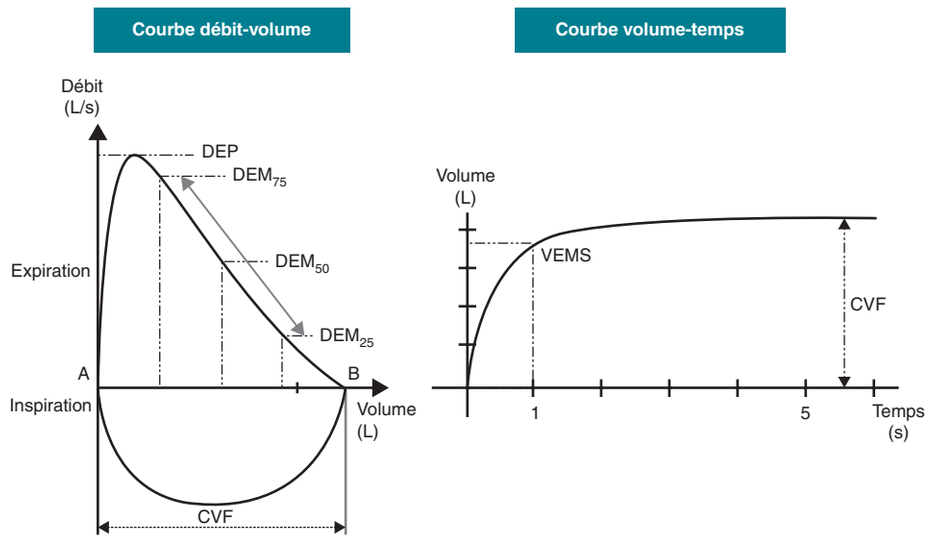

Fig. 27.2 Courbe débit-volume et courbe volume-temps. DEP : débit expiratoire de pointe. Valeur maximale du flux expiratoire mesuré durant un test d'expiration forcé. Sa valeur est fonction des voies aériennes centrales (trachées et grosses bronches). Il est très dépendant de l'effort expiratoire du patient. DEM_{25-75} : débit expiratoire médian entre 25 et 75 % du volume expiré = moyenne du flux expiratoire dans l'intervalle entre 25 et 75 % de la CVF. DEM_{50} : débit expiratoire médian. Il explore le milieu de l'expiration (bronche moyenne et une partie des petites) et peut être perturbé malgré un VEMS normal. CVF : capacité vitale forcée. Volume maximum d'air qui peut être expiré avec force et vélocité maximum, en ayant inspiré au maximum. VEMS : volume expiratoire maximal par seconde. Volume d'air expiré au cours de la 1re seconde. Il représente le débit de l'expiration forcée correspondant aux gros troncs bronchiques. Coefficient de Tiffeneau (VEMS/CVF) : fraction de la CVF expirée en 1 seconde. Un sujet sain expire pendant la 1re seconde environ 75–80 % de la CVF. Ce paramètre est reproductible, superposable, c'est donc une mesure fiable et de grande valeur prédictive. VEM_6 : volume expiratoire maximal en 6 secondes = volume d'air expiré dans les 6 premières secondes.

1. test de spirométrie (avec au moins trois courbes reproductibles et de bonne qualité technique) ;
2. prise de bêta2-mimétiques inhalés de courte durée d'action, utilisés en aérosol-doseurs ou en poudre sèche ;
3. second test de spirométrie 15 à 20 minutes après l'inhalation (avec au moins trois courbes reproductibles et de bonne qualité technique).

La réversibilité est jugée sur l'augmentation du VEMS en valeur absolue (> 200 mL), mais surtout par rapport au VEMS de base (> 20 %) ou, mieux, au VEMS théorique (> 12 %).

Tests de provocation bronchique à la méthacholine

L'hyperréactivité bronchique est associée à l'asthme mais elle peut exister en l'absence de symptômes d'asthme. La preuve de l'hyperréactivité bronchique peut être apportée en soumettant les bronches du sujet à une irritation contrôlée, reproductible, connue pour ne pas déclencher de réaction chez le sujet sain. Plusieurs stimulants peuvent être utilisés comme l'air froid et sec, l'effort, l'adénosine 5-monophosphate (AMP) ou la méthacholine. Les épreuves de provocation bronchique font appel à l'air froid et sec, l'effort, l'AMP, la méthacholine, homologue bêtaméthyl du chlorure d'acétylcholine (dérivé stable de l'acétylcholine), ou l'histamine. La bronchoconstriction induite par le chlorure de méthacholine, administré en aérosol, est de durée brève, généralement peu intense et réversible sous bêta2-mimétiques. La réalisation du test à la méthacholine nécessite la fabrication de solutions de concentration adéquate par les pharmacies hospitalières dans le respect des bonnes pratiques de fabrication car les solutions de méthacholine ne sont pas commercialisées par l'industrie pharmaceutique en France. Le test de provocation bronchique à la méthacholine conduit à l'élaboration d'une courbe dose-réponse en fonction de l'évolution du VEMS.

Iatrogénie médicamenteuse et fonction respiratoire

La diminution de la fonction ventilatoire dans l'asthme conduit donc à contre-indiquer, chez les patients asthmatiques présentant un trouble ventilatoire obstructif sévère, l'utilisation de médicaments dépresseurs respiratoires, comme les opiacés (antalgiques, antitussifs) et les benzodiazépines. Les propriétés pharmacologiques de plusieurs médicaments peuvent conduire à un bronchospasme iatrogène pouvant être létal. Il est difficile d'établir une liste exhaustive, nous proposons ici quelques médicaments et situations couramment rencontrées en pratique clinique nécessitant un respect des contre-indications :

- bronchoconstriction par blocage des récepteurs bêta-adrénergiques : bêtabloquants adrénergiques (quelle que soit la voie d'administration) pour lesquels il faut préférer des bêtabloquants cardiosélectifs (ex. céliprolol), collyres antiglaucomateux (analogues de la prostaglandine F2alpha) ;
- probable formation accrue de leucotriènes (médiateurs de la bronchomotricité) : anti-inflammatoires non stéroïdiens et aspirine dans le cadre du « syndrome de Fernand-Widal » : association d'un asthme souvent grave, d'une rhinite avec polypose nasosinusienne, d'une éosinophilie sanguine, et d'une intolérance à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (phénotype particulier, rare chez l'adulte et exceptionnel chez l'enfant) ; l'utilisation de ces médicaments chez le sujet intolérant est responsable d'une aggravation, parfois paroxystique, des symptômes ;
- hypersensibilité parfois de type immunoallergique : divers médicaments, excipients et phytothérapie.

Aspects cliniques et séméiologiques

L'asthme est une maladie dont l'expression clinique est hétérogène. Plusieurs phénotypes d'asthme ont été définis à partir de critères cliniques et physiopathologiques [8, 10]. Sa prise en charge reposait sur l'évaluation de la sévérité de l'asthme, basée sur les données cliniques (fréquence des symptômes, etc.) et de fonction ventilatoire [8] (tableau 27.1).

Aujourd'hui, les nouvelles recommandations nationales et internationales utilisent la notion de contrôle de l'asthme regroupant le contrôle des symptômes et le risque ultérieur d'événements indésirables en termes d'exacerbations, d'obstruction fixée des voies aériennes et d'effets indésirables liés aux médicaments [8]. Trois niveaux de contrôle des symptômes, reposant sur les symptômes diurnes et nocturnes, la consommation de traitements de crise, et la limitation de l'activité dus à l'asthme, sur une période de temps relativement limitée et récente (4 semaines), ont été proposés et sont actuellement utilisés en pratique clinique (tableau 27.2).

L'asthme est une maladie chronique qui présente la particularité de pouvoir s'exprimer par la survenue plus ou moins brutale d'épisodes aigus de dyspnée, avec sifflements expiratoires, expectoration et pesanteur/oppression thoracique, correspondant aux crises d'asthme. La crise d'asthme est définie par un accès paroxystique de symptômes variables de durée brève (< 1 jour). Une durée des symptômes supérieure à 48 heures, sans retour à un état de base, définit l'exacerbation asthmatique, principalement liée aux infections virales ou réactions d'hypersensibilité de type immunoallergique. La sévérité de l'exacerbation est estimée par la durée de corticothérapie par voie orale nécessaire, la diminution du DEP et la nécessité au recours aux soins d'urgences (visite médicale urgente, admission aux urgences ou hospitalisation). L'acmé des exacerbations associée à des signes de gravité respiratoire, hémodynamique voire neurologique, conduit à l'asthme aigu grave, correspondant à deux situations cliniques : l'état de mal asthmatique, d'installation le plus souvent progressive (quelques heures ou jours), et la crise d'asthme d'apparition brutale et d'emblée sévère où le bronchospasme joue un rôle majeur. Au-delà des manifestations aiguës, l'asthme a des conséquences chroniques liées au remodelage des voies respiratoires et à l'inflammation chronique [11].

Médicaments utilisés

Classification

Le traitement de l'asthme a considérablement évolué au cours des 20 dernières années. La théophylline a été le premier

Tableau 27.1 **Classification de l'asthme chronique chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 5 ans.**

Niveau d'asthme	Symptômes	Fréquence des symptômes diurnes	Fréquence des symptômes nocturnes	VEMS ou DEP (% des valeurs prédites)	Variabilité* DEP (%)
Niveau 4 Persistant sévère	Crises fréquentes Activités physiques limitées	Permanents	Fréquent	≤ 60 %	> 30
Niveau 3 Persistant modéré	Crises retentissant sur l'activité et le sommeil Exacerbations ≥ 2 fois/semaine Utilisation quotidienne des bêta2-mimétiques inhalés d'action brève	Quotidiens	> 1 fois/semaine	60 % < VEMS ou DEM < 80 %	> 30
Niveau 2 Persistant léger	Crises pouvant retentir sur l'activité et le sommeil	> 2 fois/semaine et < 1 fois/j	> 2 fois/mois	VEMS ou DEM ≥ 80 %	20–30
Niveau 1 Intermittent	Absence de symptômes entre les exacerbations Crises brèves (quelques heures à quelques jours) et d'intensité variable	≤ 2 fois/semaine	≤ 2 fois/mois	VEMS ou DEM ≥ 80 %	< 20

VEMS : volume expiratoire maximal par seconde ; DEP : débit expiratoire de pointe.
* Variabilité circadienne : différence entre valeur matinale avant bronchodilatateurs et valeur vespérale après bronchodilatateurs.
D'après les recommandations du GINA [8].

Tableau 27.2 **Appréciation du contrôle de l'asthme.**

Caractéristique	Asthme contrôlé	Asthme partiellement contrôlé (1 ou 2 composants présents)	Asthme non contrôlé
Symptômes diurnes	Aucun (≤ 2/semaine)	> 2/semaine	≥ 3 composants de l'asthme partiellement contrôlé
Limitations des activités	Aucune	Quelle qu'elle soit	
Symptômes/réveils nocturnes	Aucun	Quel qu'il soit	
Recours aux traitements de secours	Aucun (≤ 2/semaine)	> 2/semaine	

D'après les recommandations du GINA [8].

bronchodilatateur utilisé dans la prise en charge de l'asthme et n'est quasiment plus utilisée aujourd'hui en raison de sa faible efficacité et de ses effets indésirables fréquents.

La prise en charge thérapeutique de l'asthme repose sur le traitement des manifestations aiguës par des bronchodilatateurs, éventuellement associés à des glucocorticoïdes, mais également sur un traitement de fond afin de prévenir la survenue et limiter l'intensité des crises asthmatiques. Le pilier du traitement de fond de l'asthme repose sur les glucocorticoïdes principalement utilisés sous forme inhalée, associés ou non à d'autres classes pharmacologiques selon le contrôle de la maladie. Plusieurs innovations thérapeutiques sont apparues au cours des 20 dernières années, par l'apparition d'une part d'associations de médicaments de l'asthme sous forme inhalée, et d'autre part de thérapeutiques ciblées sous forme anticorps monoclonaux.

La prise en charge de l'asthme repose, en plus du contrôle des facteurs environnementaux, sur la prise régulière de médicaments, même en l'absence de symptômes. Les bêta2-mimétiques de courte durée d'action, éventuellement associés aux anticholinergiques et aux glucocorticoïdes par voie orale, constituent le traitement de la crise et de l'exacerbation asthmatique. Le traitement de fond de l'asthme persistant a fait l'objet de multiples recommandations nationales et internationales, et repose principalement sur la prise de glucocorticoïdes inhalés. D'autres classes pharmacologiques peuvent être associées à la corticothérapie selon le contrôle de la maladie : bêta2-mimétiques de longue durée d'action, cromones, antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, xanthines ou, plus récemment, anticholinergiques de longue durée d'action. Des innovations thérapeutiques, basées sur les thérapies ciblées (anticorps monoclonaux), permettent déjà ou vont prochainement permettre de prendre en charge certains phénotypes d'asthme difficile à traiter (ex. omalizumab dans l'asthme allergique, mépolizumab dans l'asthme éosinophilique).

0003638421.INDD 443 9/5/2018 12:49:30 PM

La voie inhalée doit rester la voie d'administration à privilégier dans le traitement de l'asthme notamment pour limiter la survenue d'effets indésirables systémiques. Plusieurs dispositifs médicaux sont actuellement disponibles pour l'administration par voie inhalée : aérosol-doseurs (« sprays » munis ou non d'une chambre d'inhalation), inhalateurs de poudre sèche et nébuliseurs. Une éducation thérapeutique, notamment sur l'utilisation de ces dispositifs médicaux, doit être réalisée pour optimiser l'efficacité des médicaments inhalés par une administration optimale des substances actives.

Médicaments agissant sur l'inflammation

L'inflammation des voies aériennes est le mécanisme physiopathologique précurseur dans l'apparition de la pathologie asthmatique.

Glucocorticoïdes

Le processus inflammatoire est traité de manière continue par les glucocorticoïdes inhalés, avec une relation dose-effet atteignant un plateau. Une équivalence de doses des glucocorticoïdes inhalés, basée sur des études d'équivalence d'efficacité, a été établie (*cf.* tableau 25.17). Par voie systémique, les glucocorticoïdes sont utilisés par voie orale lors d'exacerbations non contrôlées par voie inhalée (prednisone et prednisolone) et par voie intraveineuse en cas d'asthme aigu grave (méthylprednisolone) (tableau 27.3).

Cromones

Ce sont des médicaments agissant à la fois sur la bronchoconstriction et sur l'inflammation, par inhibition de la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles (tableau 27.4).

Médicaments agissant sur la bronchoconstriction

Plusieurs classes thérapeutiques agissent sur la bronchoconstriction (tableaux 27.5 à 27.8).

Tableau 27.3 **Glucocorticoïdes utilisés par voies inhalée, orale et parentérale dans le traitement de l'asthme.**

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosages
Glucocorticoïdes utilisés par voie inhalée			
Budésonide	Pulmicort® et génériques	Suspension pour nébulisation	0,5 et 1 mg/2 mL
	Pulmicort Turbuhaler®, Miflonil®, Novopulmon Novoziler®	Poudre pour inhalation	100, 200 et 400 µg/inhalation
Béclométasone	Beclojet®, Beclopsray®, Becotide®, Ecobec®, Qvar Autohaler® et génériques	Solution pour inhalation	50, 100 et 250 µg/inhalation
	Beclospin®	Suspension pour nébulisation	400 et 800 µg/nébulisation
	Bemedrex Easyhaler®, Miflasone®	Poudre pour inhalation	100, 200 et 400 µg/inhalation
Ciclésonide	Alvesco®	Solution pour inhalation	80 et 160 µg/inhalation
Fluticasone	Flixotide®	Suspension pour inhalation	50, 125 et 250 µg/inhalation
	Flixotide Diskus®	Poudre pour inhalation	100, 250 et 500 µg/inhalation
Mométasone	Asmanex®	Poudre pour inhalation	200 et 400 µg/inhalation
Glucocorticoïdes utilisés par voie orale			
Prednisone	Cortancyl® et génériques	Comprimés	1, 5 et 20 mg
Bétaméthasone	Betnesol®	Comprimés effervescents	0,5 mg
	Célestène® et génériques	Comprimés	0,5 mg
		Comprimés dispersibles	2 mg
		Solution buvable	0,05 %
(+ dexchlorphéniramine)	Célestamine®	Comprimés	0,25 mg
Méthylprednisolone	Médrol®	Comprimés	4 et 16 mg
Prednisolone	Solupred® et génériques	Comprimés effervescents et dispersibles	5 et 20 mg
		Solution buvable	1 mg/mL
Glucocorticoïdes utilisés par voie injectable			
Bétaméthasone	Betnesol®, Célestène®	Solution injectable	4 mg
Dexaméthasone	Génériques	Solution injectable	4 et 20 mg
Méthylprednisolone	Solumedrol® et génériques	Solution injectable	20, 40, 120, 500 et 1 000 mg

Tableau 27.4 **Cromone utilisée par voie inhalée dans le traitement de l'asthme.**

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage
Cromoglycate de sodium	Lomudal®	Solution pour nébulisation	20 mg/2 mL

Tableau 27.5 **Bêta2-mimétiques utilisés par voies inhalée, orale et parentérale dans le traitement de l'asthme.**

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage
Bêta2-mimétiques de courte durée d'action par voie inhalée			
Salbutamol	Ventoline®, Airomir Autohaler® et génériques	Suspension pour inhalation	100 µg/inhalation
	Asmasal Clickhaler®	Poudre pour inhalation	90 µg/inhalation
	Ventilastin Novolizer®	Poudre pour inhalation	100 µg/inhalation
	Ventoline® et génériques	Solution pour nébulisation	1,25, 2,5 et 5 mg/2,5 mL
Terbutaline	Bricanyl Turbuhaler®	Poudre pour inhalation	500 µg/inhalation
	Bricanyl® et génériques	Solution pour nébulisation	5 mg/2 mL
Bêta2-mimétiques de longue durée d'action par voie inhalée			
Salmétérol	Serevent®	Suspension pour inhalation	25 µg/inhalation
	Serevent Diskus®	Poudre pour inhalation	50 µg/inhalation
Formotérol	Formoair®	Solution pour inhalation	12 µg/inhalation
	Asmelor Novolizer®, Foradil® et génériques	Poudre pour inhalation	Gélules de 12 µg
Bêta2-mimétiques par voie orale			
Terbutaline	Bricanyl LP®	Comprimés	5 mg
Bambutérol	Oxeol®	Comprimés	10 et 20 mg
Bêta2-mimétiques par voie parentérale			
Salbutamol	Ventoline®	Solution injectable sous-cutanée	0,5 mg/mL
	Salbumol fort® et génériques	Solution injectable pour perfusion	5 mg/5 mL
Terbutaline	Bricanyl® injectable	Solution injectable sous-cutanée/IV	0,5 mg/mL

L'indacatérol et l'olodatérol sont des substances actives bêta2-mimétiques utilisées dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (*cf.* chapitre 28).

Bêta2-mimétiques (ou agonistes des récepteurs bêta2-adrénergiques) (tableau 27.5)

Les bêta2-mimétiques utilisés par voie inhalée sont classés en fonction de leur durée d'action :

- bêta2-mimétiques de courte durée d'action (salbutamol, terbutaline) utilisés dans le traitement symptomatique de l'asthme. Leur action pharmacologique est immédiate et leur durée d'action varie entre 4 et 6 heures ;
- bêta2-mimétiques de longues durées d'action (formotérol, salmétérol) utilisés dans le traitement de fond de l'asthme. Le formotérol peut être utilisé comme traitement de la crise d'asthme en raison de son court délai d'action. Cependant son utilisation fréquente sans glucocorticoïde associé n'est pas recommandée en raison du risque d'exacerbation [8]. Le délai d'action de 15 minutes pour le salmétérol ne permet pas son utilisation dans la prise en charge de la crise d'asthme, de l'exacerbation asthmatique ou de l'asthme aigu grave. La durée d'action du formotérol et du salmétérol est prolongée (au moins 12 heures), autorisant une utilisation biquotidienne de ces médicaments en association aux glucocorticoïdes dans le traitement de fond de l'asthme.

Par voie orale, la durée d'action des bêta2-mimétiques peut être augmentée par une formulation galénique prolongée ou par l'utilisation de précurseur inactif (prodrogue ; ex. bambutérol, précurseur de la terbutaline).

Xanthines (tableau 27.6)

Atropiniques anticholinergiques (tableau 27.7)

Les atropiniques anticholinergiques utilisés par voie inhalée sont classés en fonction de leur durée d'action :

- atropiniques anticholinergiques de courte durée d'action (ipratropium) utilisés dans le traitement symptomatique de l'asthme. Leur action pharmacologique apparaît rapidement (3 minutes) et leur durée d'action persiste pendant 4 et 6 heures ;
- atropiniques anticholinergiques de longue durée d'action (tiotropium) utilisés comme traitements adjuvants dans l'asthme sévère. Leur effet est dose-dépendant et persiste pendant plus de 24 heures.

Tableau 27.6 **Xanthines utilisées par voies orale et parentérale dans le traitement de l'asthme.**

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage
Théophylline base à libération immédiate	Dilatrane®	Sirop à 1 %	2 g/200 mL
Théophylline base à libération prolongée	Dilatrane LP®, Euphylline LA®	Gélules	50, 100, 200, 300 et 400 mg
	Tédralan LP®	Gélules	200 mg
	Théostat LP®	Comprimés	100, 200 et 300 mg
Aminophylline	Aminophylline Renaudin®	Solution injectable IV	250 mg/10 mL

Tableau 27.7 **Atropiniques anticholinergiques utilisés par voie inhalée dans le traitement de l'asthme.**

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage
Ipratropium bromure	Atrovent®	Solution pour inhalation	20 µg/inhalation
	Atrovent adultes® et génériques	Solution pour nébulisation	0,5 mg (unidoses 1 ou 2 mL)
	Atrovent enfants® et génériques	Solution pour nébulisation	0,25 mg (unidoses 1 ou 2 mL)
Tiotropium bromure	Spiriva Respimat®	Solution pour inhalation	2,5 µg
		Poudre pour inhalation	18 µg

Le glycopyrronium et l'uméclidinium sont des atropiniques anticholinergiques utilisés uniquement dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (*cf.* chapitre 28).

Tableau 27.8 **Antagoniste des récepteurs aux leucotriènes utilisé par voie orale dans le traitement de l'asthme.**

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage
Montélukast	Singulair® et génériques	Comprimés	4, 5 et 10 mg
		Granulés	4 mg

Antagonistes des récepteurs aux leucotriènes (tableau 27.8)

Associations médicamenteuses

L'essor des associations de médicaments inhalés dans l'asthme, appelées également combinaisons fixes, constitue un facteur favorisant l'observance thérapeutique (tableau 27.9).

Thérapies ciblées

Actuellement, l'omalizumab et le mépolizumab sont les seules thérapies ciblées ayant une autorisation de mise sur le marché dans l'asthme en France (tableau 27.10). Elles reposent sur des anticorps monoclonaux spécifiquement dirigés respectivement contre les immunoglobulines E (IgE) et les interleukines (IL) 5. L'omalizumab et le mépolizumab sont indiqués dans l'asthme réfractaire aux autres thérapeutiques, en cas d'asthme allergique (omalizumab) et éosinophilique (mépolizumab).

Les thérapies ciblées représentent une des voies d'avenir du traitement de l'asthme. Plusieurs médicaments sont en cours de développement, ciblant principalement les mécanismes inflammatoires à travers les anticorps monoclonaux dirigés contre l'IL-2 (ex. daclizumab), IL-4 (ex. dupilumab, pascolizumab), IL-5 (ex. reslizumab, benralizumab), IL-13 (ex. anrukinzumab, lébrikizumab, tralokinumab), CD4 (ex. kéliximab), TNF-α (ex. golimumab) [10, 12, 13].

Mécanisme d'action

Les cibles thérapeutiques des médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme sont (fig. 27.3) :

- l'inflammation (glucocorticoïdes, cromones, anticorps monoclonaux anti-IL-5) ;
- la bronchoconstriction (bêta2-mimétiques, antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, atropiniques anticholinergiques, xanthines) ;
- les mécanismes allergiques (anticorps monoclonaux anti-IgE).

Médicaments agissant sur l'inflammation

Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes agissent par des mécanismes d'action originaux, essentiellement génomiques, représentés par la régulation transcriptionnelle, permettant soit l'activation (transactivation), soit l'inhibition (transrépression) de nombreux gènes cibles. Ces effets génomiques peuvent également être post-transcriptionnels, caractérisés par une dégradation des ARN messagers, et en particulier de certaines cytokines. L'action antiasthmatique des glucocorticoïdes repose essentiellement sur l'inhibition de la synthèse des médiateurs de la réaction inflammatoire tardive en induisant la synthèse de lipocortine, protéine inhibitrice de la phospholipase A2, bloquant ainsi la synthèse de ces métabolites à partir de l'acide arachidonique. Par leur action anti-inflammatoire, ils agiraient indirectement sur le système non adrénergique non cholinergique (système complexe à action bronchodilatatrice et bronchoconstrictrice médié par de nombreux neuromédiateurs essentiellement peptidiques), en diminuant la libération d'enzymes protéolytiques susceptibles de dégrader les peptides relaxants (peptide vaso-intestinal et peptide-histamine méthionine). Les glucocorticoïdes inhibent également les sécrétions glandulaires et accélèrent la clairance mucociliaire, luttant ainsi contre les obstructions muqueuses. Ils inhibent enfin le chimiotactisme pour

Tableau 27.9 **Associations médicamenteuses utilisées par voie inhalée dans le traitement de l'asthme.**

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage
Association de bêta2-mimétiques à longue durée d'action et anticholinergiques inhalés			
Fénotérol + ipratropium	Bronchodual®	Solution pour inhalation	50/20 µg/inhalation
Association de glucocorticoïdes et bêta2-mimétiques à longue durée d'action inhalés			
Béclométasone + formotérol	Formodual®, Innovair®	Solution pour inhalation	100/6 et 200/6 µg/inhalation
	Formodual Nexthaler®, Innovair Nexthaler®	Poudre pour inhalation	
Budésonide + formotérol	Symbicort Turbuhaler®	Poudre pour inhalation	100/6, 200/6 et 400/12 µg/inhalation
	Duoresp Spiromax®	Poudre pour inhalation	160/4,5 et 320/9 µg/inhalation
Fluticasone + salmétérol	Seretide®	Suspension pour inhalation	50/25, 125/25 et 250/25 µg/inhalation
	Seretide Diskus®	Poudre pour inhalation	100/50, 250/50 et 500/50 µg/inhalation
Fluticasone + vilantérol	Relvar Ellipta®	Poudre pour inhalation	92/22 µg/inhalation
Fluticasone + formotérol	Flutiform®	Suspension pour inhalation	50/5 et 125/5 µg/inhalation

Les autres associations de bêta2-mimétiques à longue durée d'action et anticholinergiques inhalés commercialisées en France sont indiquées uniquement dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (***cf.*** chapitre 26).

Tableau 27.10 **Anticorps monoclonaux utilisés par voie parentérale dans le traitement de l'asthme.**

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage
Omalizumab	Xolair®	Poudre pour préparation injectable sous-cutanée	75, 150 et 300 mg
Mépolizumab	Nucala®	Poudre pour préparation injectable sous-cutanée	100 mg

les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, et augmentent l'affinité des récepteurs pour les bêta2-mimétiques, facilitant ainsi le couplage agoniste-récepteur.

Cromones

Le cromoglycate de sodium est un dérivé de la khelline exerçant une action locale au niveau de la muqueuse bronchique. Son mécanisme d'action reste mal élucidé. Il est classiquement décrit comme un inhibiteur de la dégranulation des mastocytes et des basophiles, et un inhibiteur de la formation des médiateurs au cours de la réaction immunologique ou non (effort, froid, irritants, etc.). Il conduit à une inhibition de la synthèse et de la libération des médiateurs bronchoconstricteurs, pro-inflammatoires et chimiotactiques, observée au cours des réactions allergiques ou déclenchée par des agents non spécifiques. Le cromoglycate de sodium ne possède pas d'effet direct vis-à-vis de ces médiateurs au niveau de leurs récepteurs.

Anticorps monoclonaux anti-IL-5

Le mépolizumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 dirigé sélectivement contre l'IL-5 humaine. Il agit en bloquant la liaison entre les IL-5 et leurs récepteurs situés à la surface des polynucléaires éosinophiles, inhibant ainsi la voie de signalisation de l'IL-5 notamment responsable de la différenciation, la maturation et la migration des cellules dans la circulation [16]. Son mécanisme d'action repose sur une inhibition sélective et effective de l'inflammation induite par les polynucléaires éosinophiles au cours de l'exacerbation asthmatique [17].

Médicaments agissant sur la bronchoconstriction

Bêta2-mimétiques (ou agonistes des récepteurs bêta2-adrénergiques)

L'activité pharmacologique des agonistes des récepteurs bêta2-adrénergiques repose sur la relaxation du muscle lisse bronchique (des grosses bronches aux bronchioles) par stimulation de l'AMP cyclique, conduisant à une cascade de phosphorylation de protéines impliquées dans la régulation du tonus musculaire lisse. L'activation des protéines-kinases favorise trois types de réponses :

- diminution des concentrations en calcium cytosolique ;
- inhibition des interactions actine-myosine ;
- ouverture de canaux potassiques Ca^{2+}-dépendants de conductance élevée (BKCa) conduisant à une hyperpolarisation et à une mise au repos de la cellule.

Les agonistes des récepteurs bêta2-adrénergiques sont capables d'exercer leur effet pharmacologique quel que soit le médiateur ayant provoqué la contraction (antagonisme fonctionnel). Les principaux effets bronchopulmonaires des agonistes des récepteurs bêta2-adrénergiques sont présentés dans le tableau 27.11.

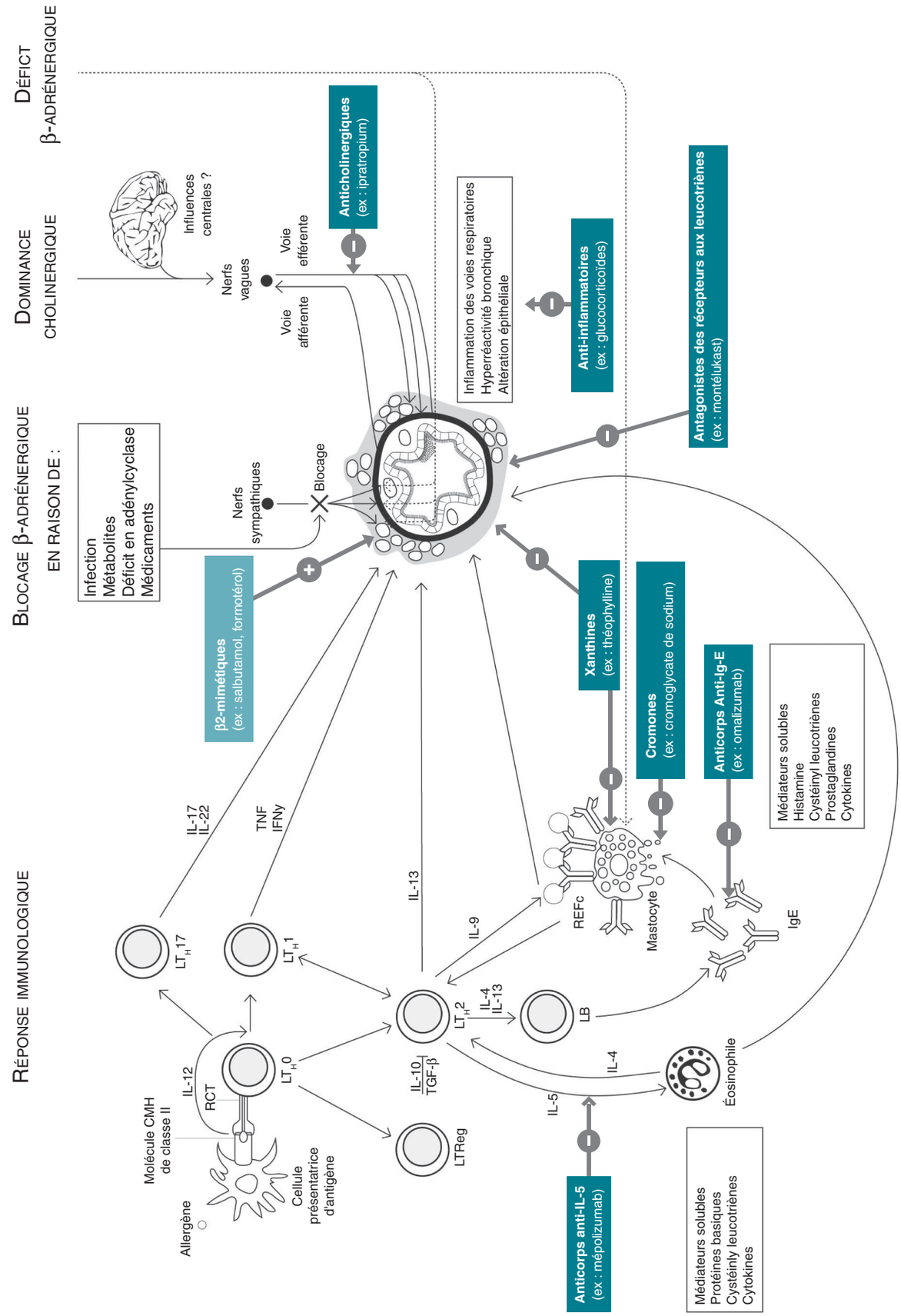

Fig. 27.3 Cibles thérapeutiques des médicaments de l'asthme. Adapté de [14, 15].

Tableau 27.11 **Principaux effets bronchopulmonaires des agonistes des récepteurs bêta2-adrénergiques.**

Bronches/parenchyme	
Muscle lisse	Relaxation, inhibition de la prolifération
Innervation cholinergique	Inhibition de la libération d'acétylcholine
Innervation NANCe	Inhibition de la libération des neuropeptides
Cellules épithéliales	Augmentation du battement ciliaire
Glandes à mucus	Augmentation de la sécrétion de mucus
Pneumocytes de type II	Augmentation de la sécrétion de surfactant
Vaisseaux	Vasodilatation, inhibition de l'extravasation des protéines plasmatiques
Cellules de l'inflammation	
Mastocytes	Inhibition de la dégranulation et de la libération des médiateurs néoformés
Éosinophiles, neutrophiles, lymphocytes	Inhibition du recrutement et de l'activation (explosion oxydative, libération des médiateurs néoformés)

Les agonistes des récepteurs bêta2-adrénergiques agissent également sur d'autres cibles extra-pulmonaires, notamment métaboliques (glycémie, kaliémie, etc.), du fait de la présence des récepteurs adrénergiques sur de nombreux types de cellules. Leur action est cependant limitée dans l'asthme en raison de l'administration par voie inhalée.

Xanthines

La théophylline, principal représentant de la classe des xanthines, a été le premier médicament utilisé dans l'asthme. Elle exerce aux doses thérapeutiques des effets anti-inflammatoires, immunomodulateurs et bronchodilatateurs, mais ses indications sont actuellement limitées dans l'asthme. Son mécanisme d'action reste encore mal élucidé à ce jour. Elle provoque une action relaxante sur le muscle lisse, reposant sur l'inhibition des phosphodiestérases, et provoquant ainsi une accumulation d'AMP cyclique intracellulaire. D'autres effets bronchopulmonaires et respiratoires ont été identifiés : inhibition de la dégranulation mastocytaire, redistribution du calcium intracellulaire, épuration mucociliaire, augmentation de la sensibilité des centres bulbaires au CO_2, et effet bêta2-mimétique.

Atropiniques anticholinergiques

L'ipratropium et le tiotropium sont des bronchodilatateurs atropiniques anticholinergiques utilisés par voie inhalée. Leur effet bronchodilatateur reste cependant moins puissant que celui exercé par les bêta2-mimétiques par voie inhalée. Ils exercent une action compétitive non spécifique préférentiellement au niveau des récepteurs muscariniques du muscle lisse bronchique, entraînant, par effet parasympatholytique, une bronchodilatation, une inhibition de la bronchoconstriction des bronches proximales et une inhibition de la dégranulation des mastocytes et des basophiles.

Antagonistes des récepteurs aux leucotriènes

Le montélukast exerce son activité anti-inflammatoire et inhibitrice de la bronchoconstriction en se liant sélectivement aux récepteurs des cystéinyl-leucotriènes de type I (médiateurs pro-inflammatoires produits par les mastocytes et les éosinophiles induisant un effet bronchoconstricteur, une augmentation de la sécrétion de mucus, de l'œdème de la paroi des voies respiratoires et de la perméabilité vasculaire, et un recrutement des éosinophiles) avec une grande affinité.

Médicaments agissant sur les mécanismes allergiques (anticorps monoclonaux anti-IgE)

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 dirigé sélectivement contre les IgE humaines. L'omalizumab agit sur les phases précoce et tardive de la réaction allergique en inhibant le relargage des médiateurs chimiques responsables de la phase aiguë, et des facteurs chimiotactiques des polynucléaires éosinophiles impliqués dans la phase tardive [18]. Son mécanisme d'action repose principalement sur la formation de complexes inertes IgE/anti-IgE conduisant à une diminution rapide et importante de la concentration sérique d'IgE circulantes (89 à 99 %) et du nombre de leurs récepteurs à la surface des mastocytes, des polynucléaires basophiles et des cellules dendritiques, inhibant ainsi leur dégranulation et la libération de nombreux médiateurs pro-inflammatoires (leucotriènes, prostaglandines, histamine, etc.) [19]. L'omalizumab réduit également la synthèse des IgE en inhibant la présentation de l'allergène.

Critères de choix thérapeutique

La prise en charge de l'asthme repose, en plus des mesures environnementales et hygiénodiététiques, sur la prise régulière de médicaments (traitement de fond), même en l'absence de crise. L'approche thérapeutique de l'asthme a considérablement évolué au cours des vingt dernières années par la découverte de plusieurs innovations thérapeutiques (anticorps monoclonaux, etc.). L'éducation thérapeutique joue un rôle primordial dans la prise en charge de l'asthme pour assurer une observance optimale et une utilisation adaptée des dispositifs médicaux associés.

Le traitement de l'asthme a fait l'objet de multiples recommandations nationales et internationales. L'objectif de la prise en charge thérapeutique de l'asthme est d'obtenir et de maintenir de contrôle de la maladie, c'est-à-dire de :

- prévenir voire supprimer la survenue de manifestations aiguës et limiter leur intensité ;
- maintenir une liberté bronchique totale et permanente entre les éventuelles crises ;
- maintenir un niveau d'activité normal, y compris à l'effort ;
- limiter la survenue d'effets indésirables.

La prise en charge thérapeutique de l'asthme reste actuellement un sujet d'actualité sur le plan international. L'utilisation et la place des bêta2-mimétiques de longue durée d'action dans l'asthme font l'objet d'une controverse en raison du risque, suggéré par certaines études, d'exacerbation sévère ou de mortalité dans certaines sous-populations de patients asthmatiques [20, 21].

Traitement de l'adulte (et enfant ≥ 5 ans)

Traitement de fond

Mise en place

L'objectif du traitement de fond de l'asthme est d'obtenir et de maintenir le contrôle de la maladie. Le recours et le choix du traitement de fond reposent donc sur le niveau de contrôle de la maladie. Cinq niveaux thérapeutiques d'intensité croissante ont été identifiés (fig. 27.4) [8]. Quel que soit le niveau, il est recommandé de réserver la prise d'un bêta2-mimétique inhalé de courte durée d'action en cas d'apparition de symptômes de crise ou d'exacerbation asthmatique. Le niveau de contrôle de l'asthme et le niveau de traitement sont les deux facteurs déterminant le choix thérapeutique à utiliser. L'approche thérapeutique de la prise en charge de l'asthme repose sur une approche par étapes ascendantes en cas de défaut de contrôle de la maladie et descendantes si le contrôle est atteint et maintenu (*stepwise approach*). La 1re étape repose sur l'utilisation de bêta2-mimétiques de courte durée d'action à la demande. Lorsque l'asthme est non contrôlé et sans traitement de fond, il est cependant recommandé de débuter d'emblée la prise en charge thérapeutique par un niveau 2 ou 3 en fonction de l'intensité des signes. En cas d'asthme partiellement ou non contrôlé, une majoration du niveau de traitement, par étapes successives, doit être considérée tout en tenant compte du ressenti du patient. De façon inverse, la *stepwise approach* conduit à rechercher par étapes successives, chez un patient asthmatique contrôlé depuis au moins 3 mois, le plus bas niveau et les plus basses posologies de traitement permettant de maintenir le contrôle de la maladie.

Niveau 1

- Pas de traitement de fond.

Les patients présentant des symptômes diurnes occasionnels (< 2 fois/mois) et de courte durée (quelques heures maximum) ne nécessitent pas de traitement de fond si, entre chaque épisode, ils sont asymptomatiques avec une fonction ventilatoire normale. Le traitement recommandé repose sur l'utilisation de bêta2-mimétiques inhalés de courte durée d'action à la demande. Une corticothérapie inhalée à faible dose devrait être ajoutée pour les patients à risque d'exacerbations. D'autres choix (anticholinergiques inhalés, bêta2-mimétiques de courte durée d'action par voie orale, formotérol ou théophylline à courte durée d'action) doivent être évités en raison d'un délai d'action moins rapide et d'un risque majoré d'effet indésirable.

Niveau 2

- Corticothérapie par voie inhalée à faible dose ou antagoniste des récepteurs aux leucotriènes, associés à un traitement de crise.

Le non-contrôle de l'asthme par le 1er niveau de traitement conduit à introduire un traitement de fond régulier par glucocorticoïdes inhalés à faibles doses. Bien que moins efficaces, les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes constituent une alternative thérapeutique aux glucocorticoïdes, en particulier pour les patients dans l'incapacité ou le manque de volonté d'utiliser des glucocorticoïdes par voie inhalée, pour les patients ayant des effets indésirables consécutifs à la corticothérapie ou pour les patients présentant une rhinite allergique concomitante.

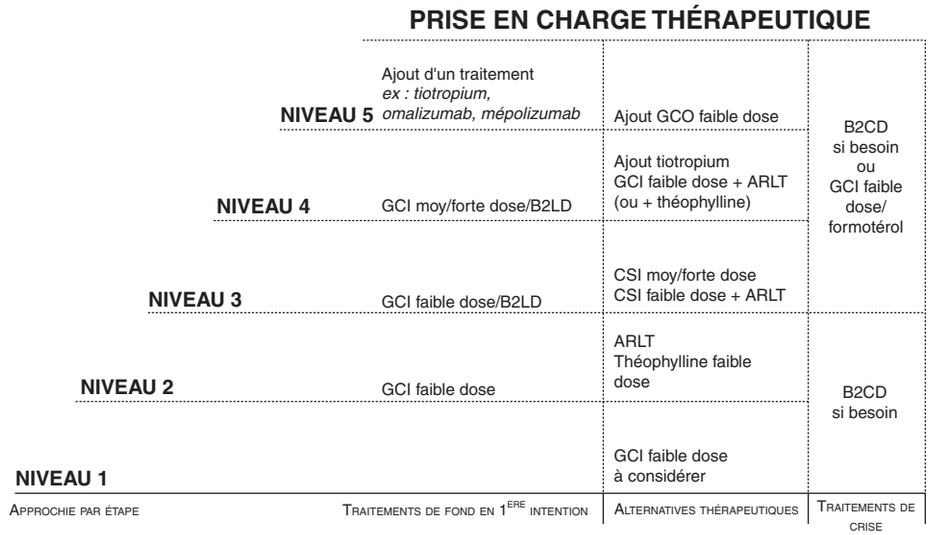

Fig. 27.4 Prise en charge thérapeutique de l'asthme chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans [8]. ARLT : antagonistes des récepteurs aux leucotriènes ; B2CD : bêta2-mimétiques de courte durée d'action ; B2LD : bêta2-mimétiques de longue durée d'action ; CSI : corticostéroïdes inhalés ; GCI : glucocorticoïdes inhalés ; GCO : glucocorticoïdes oraux.

Niveau 3

Corticothérapie par voie inhalée à faible dose + bêta2-mimétiques de longues durées d'action, associés à un traitement de crise.
Ou association corticothérapie inhalée + formotérol comme traitement de fond et de crise.
Ou corticothérapie inhalée à moyenne ou forte dose.
Ou corticothérapie inhalée à faible dose + antagoniste des récepteurs aux leucotriènes.
Ou corticothérapie à faible dose + théophylline.

La stratégie thérapeutique recommandée à ce niveau repose principalement sur l'association de faibles doses de glucocorticoïdes par voie inhalée avec un bêta2-mimétique de longue durée d'action, en combinaison fixe ou administrés séparément. Une augmentation posologique des glucocorticoïdes doit être envisagée en cas de contrôle insuffisant de l'asthme après 3 mois de traitement. L'association budésonide/formotérol ou béclométasone/formotérol peut être utilisée comme traitement de fond et de crise. L'utilisation de glucocorticoïdes inhalés seuls à dose moyenne constitue une alternative thérapeutique, mais présente une efficacité inférieure par rapport l'association glucocorticoïdes à faible dose et bêta2-mimétique de longue durée d'action. Également moins efficaces, deux alternatives thérapeutiques aux bêta2-mimétiques de longue durée d'action sont possibles : antagonistes des récepteurs aux leucotriènes et théophylline. La théophylline ne devrait pas être utilisée chez l'enfant.

Niveau 4

Corticothérapie par voie inhalée à moyenne ou forte dose + bêta2-mimétiques de longues durées d'action ± tiotropium, associés à un traitement de crise.
Ou association corticoïde inhalée et formotérol comme traitement de fond et de crise.
Ou corticothérapie par voie inhalée à forte dose + antagoniste des récepteurs aux leucotriènes ou théophylline, associés à un traitement de crise.

Le choix des traitements dépend de la stratégie thérapeutique mise en place au précédent niveau. L'approche la plus fréquente repose sur l'association de moyennes ou fortes doses de glucocorticoïdes par voie inhalée avec un bêta2-mimétique de longue durée d'action. L'utilisation de fortes doses de glucocorticoïdes est associée à une majoration du risque d'effets indésirables. Elle est seulement recommandée pendant une période de 3 à 6 mois au cours de laquelle le contrôle de l'asthme ne peut être atteint avec une dose moyenne de glucocorticoïdes inhalés associés à un bêta2-mimétique de longue durée d'action et/ou un antagoniste des récepteurs aux leucotriènes ou la théophylline. L'utilisation d'antagoniste des récepteurs aux leucotriènes avec des moyennes ou fortes doses de glucocorticoïdes par voie inhalée présente un bénéfice moins important qu'avec les bêta2-mimétiques de longue durée d'action. Le tiotropium constitue un traitement complémentaire aux thérapeutiques proposées pour les adultes et enfants à partir de 12 ans ayant des exacerbations.

Niveau 5

En association aux traitements de niveau 4, introduction d'un traitement (ex. tiotropium, anticorps anti-IgE ou IL-5) ou d'une corticothérapie par voie orale.

Les patients non contrôlés par un traitement de niveau 4 doivent être orientés vers un spécialiste de l'asthme sévère. Plusieurs alternatives thérapeutiques peuvent être considérées dans ce cas :

- introduction de tiotropium chez les patients ≥ 12 ans ;
- introduction d'un traitement par anticorps anti-IgE pour les patients ≥ 6 ans présentant un asthme allergique modéré ou sévère ;
- introduction d'un traitement par anticorps anti-IL5 pour les patients ≥ 12 ans présentant un asthme éosinophilique sévère ;
- adaptation du traitement selon les expectorations induites ;
- recours à la thermoplastie bronchique
- ou introduction d'une corticothérapie par voie orale au long cours à faible dose (≤ 7,5 mg/j d'équivalent prednisone).

Le recours aux glucocorticoïdes par voie orale, à la posologie minimale efficace, ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme sévère non contrôlé par les traitements utilisés précédemment ou présentant des exacerbations fréquentes, après avoir contrôlé tous les autres facteurs susceptibles d'entraîner un défaut du contrôle de la maladie (exposition environnementale, observance thérapeutique, obésité, pathologies ORL, etc.). Cette stratégie thérapeutique peut être efficace mais elle est associée à l'apparition d'effets indésirables, surtout en cas de traitement prolongé (≥ 3 mois), pour lequel une prévention de leur apparition doit être appliquée.

Adaptation

Toute initiation ou modification de traitement doit faire l'objet d'une réévaluation entre 1 et 3 mois, à l'exception de la corticothérapie par voie orale qui doit faire l'objet d'une consultation plus précoce à 1 mois. L'adaptation du traitement de fond est fonction du niveau de contrôle de l'asthme et du traitement en cours. Il est recommandé d'amorcer la décroissance de la corticothérapie inhalée lorsque l'asthme est stabilisé depuis au moins 3 mois. À l'inverse, un asthme insuffisamment contrôlé nécessite une augmentation de niveau de traitement et une réévaluation dans le mois suivant le contrôle. Avant tout ajustement de la thérapeutique, il convient de s'assurer qu'il n'existe pas d'autres causes pouvant expliquer le mauvais contrôle de la maladie (mauvaise observance, utilisation incorrecte des dispositifs médicaux, exposition aux allergènes, pathologies ORL, etc.). La fréquence de surveillance est ensuite adaptée à la sévérité et au contrôle de la maladie.

Traitement symptomatique

L'asthme symptomatique ou aigu doit être considéré comme une urgence médicale, dont la gravité doit être rapidement évaluée. L'évaluation tient compte du terrain (antécédents d'asthme, âge, fonction ventilatoire, comorbidités, etc.), des circonstances de survenue (interruption du traitement anti-inflammatoire, exposition à un allergène, surconsommation de médicaments bronchodilatateurs, etc.) et de la présentation clinique (fig. 27.5) [8]. La mesure du débit expiratoire de pointe (DEP) permet de quantifier l'obstruction bronchique. Les formes d'emblée sévères nécessitent

0003638421.INDD 451 9/5/2018 12:49:32 PM

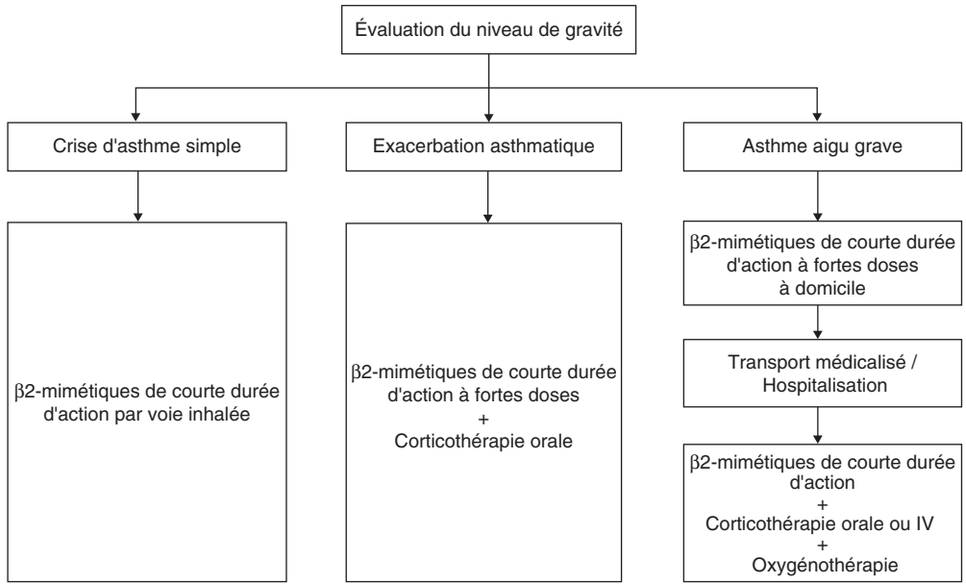

Fig. 27.5 Prise en charge symptomatique de l'asthme chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans [8].

une hospitalisation rapide. Dans les autres cas, l'efficacité du traitement de 1re ligne doit être rapidement réévaluée avant de décider du maintien à domicile du malade. La survenue d'asthme aigu sévère et/ou fréquent doit conduire à une réévaluation du traitement de fond.

Traitement de la crise simple

Il repose sur l'administration de bêta2-mimétiques de courte durée d'action par voie inhalée (aérosol-doseur, inhalateur de poudre sèche ou nébuliseur). L'utilisation du formotérol (bêta2-mimétique de longue durée d'action à action rapide) en association avec des glucocorticoïdes inhalés à faible dose est également possible, en respectant une dose maximale journalière de formotérol à 72 µg.

L'administration du traitement de crise doit être renouvelée quelques minutes plus tard jusqu'à amélioration clinique, selon un plan d'action personnalisé écrit dont doit disposer chaque patient. L'apparition de crises plus fréquentes ou la persistance des symptômes doivent conduire à une réévaluation médicale.

Traitement de l'exacerbation

L'exacerbation est définie par la persistance des symptômes respiratoires au-delà de 24 heures, quel que soit le mode de début progressif ou brutal. La prise en charge de l'exacerbation asthmatique nécessite une surveillance médicale ; elle repose sur l'administration de bêta2-mimétiques de courte durée d'action par voie inhalée, à des posologies adaptées à la réponse clinique, et sur la mise en place d'une corticothérapie systémique (voie orale ; 1 mg/kg/j d'équivalent prednisolone) pendant 5 à 7 jours, afin d'éviter une rechute précoce de l'exacerbation. L'administration de la corticothérapie par voie parentérale n'a pas montré de supériorité par rapport à la voie orale. L'utilisation de fortes doses de glucocorticoïdes inhalés pendant 7 à 14 jours aurait un effet équivalent à une corticothérapie par voie orale de quelques jours. Une majoration temporaire du traitement de fond peut être envisagée selon le contexte clinique.

Traitement de l'asthme aigu grave (anciennement état de mal asthmatique)

Il repose sur les bêta2-mimétiques de courte durée d'action, les glucocorticoïdes et l'oxygénothérapie.

Les bêta2-mimétiques de courte durée d'action (salbutamol, terbutaline) sont généralement administrés massivement en raison du déplacement de la courbe dose-réponse aux bêta2-mimétiques observé dans ce contexte, et en fonction de l'évolution clinique [22]. L'administration par voie inhalée présente une supériorité par rapport à la voie parentérale en termes de rapport efficacité/tolérance [23].

À domicile, une dose massive de bêta2-mimétique de courte durée d'action (jusqu'à 20 à 30 bouffées) est administrée par voie inhalée, soit en aérosol/spray (idéalement au moyen d'une chambre d'inhalation), soit en inhalateur à poudre sèche. L'administration peut être renouvelée toutes les 20 minutes en fonction des besoins. En cas d'inefficacité du traitement inhalé, il est possible de recourir à l'administration de 0,5 mg de terbutaline par voie sous-cutanée en attendant le transfert médicalisé, en l'absence d'antécédents d'arythmie.

En milieu médicalisé, la voie nébulisée est utilisée préférentiellement à la voie intraveineuse. Elle peut être utilisée même en cas d'obstruction bronchique majeure ou de troubles de la conscience débutants. La posologie d'attaque est de 5 mg de salbutamol ou terbutaline nébulisé dans un masque facial sur une durée de 10 à 15 minutes, avec un débit de 6 à 8 L/min d'oxygène. L'utilisation de l'oxygène comme vecteur d'aérosol prévient les risques d'hypoxémie par majoration de l'effet shunt qui peuvent être observés à la phase

initiale d'un traitement bronchodilatateur [24]. L'efficacité apparaît en 2 à 3 minutes avec une durée d'action de l'ordre de 4 (salbutamol) à 5 heures (terbutaline). L'administration de bêta2-mimétique doit être répétée toutes les 20 minutes au cours de la 1re heure de prise en charge, suivie d'une nébulisation de 5 mg toutes les 3 heures. Des études ont montré l'intérêt d'associer un anticholinergique (bromure d'ipratropium) au bêta2-mimétique en nébulisation dans les crises modérées à sévères [25]. En pratique, une association bêta2-mimétique/bromure d'ipratropium est utilisée sur les crises d'emblée sévères ou répondant incomplètement au salbutamol. En cas d'inefficacité du traitement inhalé, le salbutamol ou la terbutaline sont utilisés par voie intraveineuse au pousse-seringue électrique et à posologie progressivement croissante. La posologie initiale, de 0,25 à 0,5 mg/h, peut être doublée toutes les 10 minutes en fonction de l'efficacité et de la tolérance, sans généralement dépasser 1,25 mg/h sauf dans certains cas extrêmes. Une surveillance biologique (créatinine, glycémie) et cardiaque (ECG) doit être réalisée.

Glucocorticoïdes

L'administration précoce de glucocorticoïdes améliore le bénéfice attendu [23]. La voie parentérale, bien que très utilisée dans cette situation, n'a pas montré de supériorité en termes d'efficacité par rapport à la voie orale [22]. Aucune étude n'a validé la supériorité d'un corticoïde par rapport aux autres dans la prise en charge de l'asthme aigu grave. La posologie recommandée est généralement de 1 à 2 mg/kg/j d'équivalent méthylprednisolone [26]. L'efficacité doit être évaluée au moins 4 heures après l'administration, correspondant au délai d'action des glucocorticoïdes. La corticothérapie doit être poursuivie par voie orale (1 mg/kg/j de prednisone ou prednisolone) durant 7 à 14 jours de manière concomitante à l'introduction d'un traitement par voie inhalée [27].

Oxygénothérapie

L'indication de l'oxygénothérapie (O_2) est formelle en cas d'asthme aigu grave, même en l'absence de gazométrie. L'objectif essentiel de l'oxygénothérapie est de corriger, quand elle existe, l'hypoxémie, qui peut être aggravée par l'utilisation de bêta2-mimétiques, et de maintenir une normoxémie. L'hypoxémie est facilement corrigée par un enrichissement en O_2 du gaz inspiré avec un débit d'administration moyen entre 1 et 3 L/min. Un monitorage de la saturation en oxygène (SpO_2) est indispensable, tant que les signes de gravité persistent. Le traitement par oxygène associé à l'hélium pourrait avoir un intérêt chez les patients ne répondant pas au traitement standard.

Autres traitements

Théophylline

Son utilisation n'est pas recommandée en cas d'asthme aigu grave en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable par rapport aux bêta2-mimétiques. Cependant, un effet bénéfique a été montré chez des enfants présentant un asthme aigu grave, en association avec un traitement agressif par bêta2-mimétiques, anticholinergiques et glucocorticoïdes par voie intraveineuse [27].

Adrénaline

Son administration est uniquement réservée aux situations d'asthme aigu associé à un choc anaphylactique ou un angio-œdème.

Antibiotiques

Ils n'ont pas d'indication en 1re intention en cas d'asthme aigu grave, sauf si le contexte clinique est évocateur d'une infection associée.

Sulfate de magnésium

L'administration de 2 g de sulfate de magnésium par voie intraveineuse sur 20 minutes a été proposée dans l'asthme aigu grave en plus des traitements habituels. Son utilisation n'est pas recommandée en routine. L'administration de salbutamol nébulisé dans le sulfate de magnésium isotonique présenterait un meilleur bénéfice que l'administration de sulfate de magnésium par voie intraveineuse [28].

Hydratation

L'asthme aigu grave peut s'accompagner d'une déshydratation par réduction des apports et hyperventilation. Une réhydratation est donc nécessaire mais ne doit pas être agressive. Elle contribue à fluidifier les sécrétions bronchiques.

Sédatifs

Leur utilisation doit être strictement évitée en raison de la dépression respiratoire induite par les anxiolytiques et hypnotiques. La mise en place d'une assistance ventilatoire mécanique, entreprise en cas de nécessité absolue, implique donc d'utiliser une induction anesthésique à l'aide d'agents vasoconstricteurs et inotropes positifs (kétamine ou étomidate) plutôt que des agents vasodilatateurs de type benzodiazépines ou propofol.

Mucolytiques

Leur utilisation doit être évitée en raison de la majoration de la toux et des bronchospasmes induits par ces médicaments.

Traitement de l'enfant (≤ 5 ans)

Des recommandations spécifiques ont été émises dans la prise en charge thérapeutique des enfants âgés de 5 ans ou moins [8]. Les principes de la stratégie thérapeutique sont identiques à ceux du traitement de l'adulte.

Traitement de fond

Le choix du traitement de fond de l'asthme des enfants âgés de 5 ans ou moins repose sur le niveau de contrôle de la maladie.

Quatre niveaux thérapeutiques ont été établis :

- 1er niveau : bêta2-mimétiques à action rapide uniquement en cas d'apparition de symptômes ;
- 2e niveau : faible dose de glucocorticoïdes inhalés ou antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, associés à un traitement de crise ;
- 3e niveau : double « faible dose » de glucocorticoïdes inhalés ou faible dose de glucocorticoïdes inhalés associés aux antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, associés à un traitement de crise ;

- 4e niveau : les enfants non contrôlés par un traitement de niveau 3 doivent être orientés vers un spécialiste de l'asthme sévère. En fonction du contexte physiopathologie, plusieurs alternatives thérapeutiques peuvent être considérées : augmentation de la dose des glucocorticoïdes, introduction d'un antagoniste des récepteurs aux leucotriènes ou de faible dose de glucocorticoïdes par voie orale.

Le traitement de fond de l'enfant asthmatique d'âge préscolaire repose principalement sur les glucocorticoïdes inhalés dont l'efficacité a été démontrée dans cette population, et sur les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes qui permettent d'améliorer le contrôle chez les jeunes enfants asthmatiques. Bien que quelques études aient suggéré un bénéfice clinique de la théophylline chez les enfants asthmatiques de moins de 6 ans, son efficacité reste insuffisante par rapport aux faibles doses de glucocorticoïdes inhalés et ses effets indésirables sont fréquents. L'utilisation de la théophylline n'est donc pas recommandée dans cette population. L'absence d'étude clinique ne permet pas de recommander l'utilisation des bêta2-mimétiques à longue durée d'action avant l'âge de 4 ans. Il a été montré que les cromones n'apportent aucun bénéfice chez les enfants asthmatiques âgés de moins de 6 ans. Aucune étude sur l'immunothérapie dans l'asthme chez l'enfant en âge préscolaire n'a été réalisée à ce jour. La corticothérapie systémique reste réservée aux asthmes difficiles à contrôler par les autres thérapeutiques.

Traitement symptomatique

Les traitements de l'asthme symptomatique ou aigu survenant chez le jeune enfant ont fait l'objet de recommandations spécifiques dont les objectifs de traitements sont proches des recommandations de l'adulte [8, 29]. Ainsi, le traitement médicamenteux repose, en fonction de la gravité des symptômes et de la réponse aux traitements, sur l'utilisation de :

- bêta2-mimétiques à action rapide administrés à l'aide d'une chambre d'inhalation ou en nébulisation, qui peuvent être associés à un atropinique anticholinergique en nébulisation voire du sulfate de magnésium ;
- les glucocorticoïdes par voie systémique (orale) ;
- et une oxygénothérapie pour maintenir une $SpO_2 \geq 94$ %.

Traitement de l'asthme d'effort

La prévention et le traitement de l'asthme d'effort reposent sur l'utilisation de bêta2-mimétiques inhalés à action rapide ou prolongée (*cf.* tableau 27.16) [8]. L'inhalation des bêta2-mimétiques doit être réalisée 15 à 30 minutes avant l'effort selon leur durée d'action. Les cromones et les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes constituent des alternatives thérapeutiques aux bêta2-mimétiques.

Traitement de la femme enceinte

La sévérité de l'asthme est souvent modifiée au cours de la grossesse, conduisant à un suivi médical plus régulier et à un ajustement des traitements. Environ un tiers des femmes enceintes présentent une aggravation de leur pathologie alors qu'une amélioration de l'asthme est observée dans un tiers des cas [8, 30].

L'objectif primordial est de maintenir le contrôle de l'asthme au cours de la grossesse même quand la sécurité d'utilisation des médicaments de l'asthme n'a pas été clairement démontrée. Un contrôle insuffisant de l'asthme conduit à une augmentation de la mortalité périnatale, de la prématurité et de faible poids de naissance. C'est pourquoi, la prise en charge d'une femme asthmatique enceinte ne diffère pas de celle d'une femme asthmatique en dehors de la grossesse, notamment sur l'utilisation de bêta2-mimétiques inhalés à longue durée d'action en raison de leur faible passage systémique. Il faut noter qu'en raison d'un passage placentaire important de la dexaméthasone provoquant une diminution du cortisol fœtal, il est préférable d'utiliser la prednisone ou la prednisolone chez la femme enceinte lorsque les glucocorticoïdes sont nécessaires. La survenue de crise ou d'exacerbation asthmatique doit être traitée rapidement et efficacement pour éviter l'hypoxie fœtale.

Traitement de la femme allaitante

À l'exception de l'omalizumab et du mépolizumab pour lesquels aucune donnée n'est disponible, tous les médicaments de l'asthme commercialisés en France ont fait l'objet d'études chez la femme allaitante. Seule l'utilisation de la théophylline devrait être évitée pendant l'allaitement en raison d'un passage important [31]. En cas d'utilisation, une surveillance clinique étroite de l'enfant allaité doit être réalisée. L'apparition de tachycardie et/ou d'une nervosité doit conduire à consulter immédiatement un médecin.

Traitement de la personne âgée

L'approche thérapeutique dans la prise en charge de la personne âgée asthmatique ne diffère pas de celle de l'adulte selon les recommandations internationales [8]. Pourtant les personnes âgées constituent une population particulière, souvent exclue des essais contrôlés randomisés et plus susceptible de présenter des comorbidités et des effets indésirables liés aux médicaments. L'utilisation de certains dispositifs d'administration (aérosol-doseurs sans chambre d'inhalation) peut être mal adaptée pour cette population.

Optimisation thérapeutique

Optimisation posologique

Posologies

Les posologies des médicaments de l'asthme sont indiquées dans les tableaux 27.12 à 27.20.

Adaptation posologique

Bêta2-mimétiques

L'adaptation posologique des bêta2-mimétiques repose uniquement sur la réponse thérapeutique et la tolérance (tachycardie, tremblements, hypokaliémie, hyperglycémie,

Tableau 27.12 **Posologies et plans de prise pour le 2e niveau de traitement de fond de l'asthme.**

Principes du traitement	Médicaments	Posologies
Glucocorticoïdes inhalés à faible dose	Béclométasone, budésonide, ciclésonide, fluticasone, mométasone	*Cf.* tableau 25.17, à répartir en 2 prises dans la journée (matin et soir)
Ou		
Antagonistes des récepteurs aux leucotriènes	Montélukast	10 mg le soir (enfant de 6–14 ans : 5 mg)

Tableau 27.13 **Posologies et plans de prise pour le 3e niveau de traitement de fond de l'asthme.**

Principes du traitement	Médicaments	Posologies
Glucocorticoïdes inhalés à faible dose	Béclométasone, budésonide, ciclésonide, fluticasone, mométasone	*Cf.* tableau 27.17, à répartir en 2 prises dans la journée (matin et soir)
β2-mimétiques de longue durée d'action	Salmétérol	50–100 µg/j en 2 prises (enfant de 6–11 ans : 50 µg/j)
	Formotérol	24–48 µg/j en 2 prises
Ou si impossibilité		
	Bambutérol	10–20 mg au coucher
	Terbutaline	5 mg matin et soir
Ou		
Glucocorticoïdes inhalés à moyenne ou forte dose	Béclométasone, budésonide, ciclésonide, fluticasone, mométasone	*Cf.* tableau 27.17, à répartir en 2 prises dans la journée (matin et soir)
Ou		
Glucocorticoïdes inhalés à faible dose	Béclométasone, budésonide, ciclésonide, fluticasone, mométasone	*Cf.* tableau 27.17, à répartir en 2 prises dans la journée (matin et soir)
Antagonistes des récepteurs aux leucotriènes	Montelukast	10 mg le soir (enfants de 6–14 ans : 5 mg)
Ou		
Glucocorticoïdes inhalés à faible dose	Béclométasone, budésonide, ciclésonide, fluticasone, mométasone	*Cf.* tableau 27.17, à répartir en 2 prises dans la journée (matin et soir)
Xanthines	Théophylline LP	*Cf.* tableau 27.21

etc.). La forte variabilité pharmacodynamique interindividuelle ne permet pas d'utiliser le dosage plasmatique pour l'adaptation posologique. La réponse aux bêta2-mimétiques inhalés est log linéaire (augmentation posologique d'un facteur 10 pour doubler l'efficacité du traitement) [32]. Aucune interaction médicamenteuse n'influence la concentration plasmatique des bêta2-mimétiques quelle que soit la voie d'administration utilisée.

Glucocorticoïdes

L'adaptation posologique des glucocorticoïdes par voie inhalée ou systémique est essentiellement réalisée selon la clinique, la réponse au traitement et la tolérance. Par voie systémique, les principales enzymes impliquées dans l'élimination hépatique de la prednisolone et de la méthylprednisolone semblent être la 11β-hydroxysteroïde-déshydrogénase et la 20 céto-stéroïde-réductase. La 6β-hydroxylation des corticostéroïdes est probablement une voie quantitativement mineure dans ce métabolisme. Cependant, étant dépendante du cytochrome P450 3A4, les inducteurs enzymatiques (ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifampicine, etc.) sont susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques des glucocorticoïdes par augmentation de leur métabolisme, mais la conséquence clinique reste à démontrer [33]. Une surveillance clinique doit être réalisée afin d'adapter éventuellement la posologie. Toutefois, du fait d'un très faible passage systémique, la survenue d'interaction médicamenteuse au cours de l'administration inhalée paraît peu probable mais ne doit pas être exclue.

Atropiniques anticholinergiques

Aucune interaction médicamenteuse n'influence les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des atropiniques anticholinergiques, de telle sorte que l'adaptation posologique de cette classe pharmacologique repose sur la réponse au traitement et la survenue d'effets indésirables.

Cromones

L'adaptation posologique du cromoglycate de sodium repose sur la réponse au traitement et la tolérance. Le très faible passage systémique après administration par voie inhalée ne permet pas d'envisager d'éventuelles interactions médicamenteuses.

Antagonistes des récepteurs aux leucotriènes

La pharmacocinétique du montélukast est identique chez le sujet jeune et le sujet âgé. Aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire. La rifampicine et les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (ex. carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone, etc.) sont susceptibles de diminuer l'efficacité du montélukast par augmentation de son

Tableau 27.14 **Posologies et plans de prise pour le 4e niveau de traitement de fond de l'asthme.**

Principes du traitement	Médicaments	Posologies
Glucocorticoïdes inhalés à moyenne ou forte dose	Béclométasone, budésonide, ciclésonide, fluticasone, mométasone	*Cf.* tableau 27.17, à répartir en 2 prises dans la journée (matin et soir)
β2-mimétique à longue durée d'action	Salmétérol	50–100 µg/j en 2 prises (enfant de 6–11 ans : 50 µg/j)
	Formotérol	24–48 µg/j en 2 prises
Ou si impossibilité	Bambutérol	10–20 mg au coucher
	Terbutaline	5 mg matin et soir
±		
Atropiniques anticholinergiques	Tiotropium	18 µg/j en une prise (ou 5 µg/j pour la forme aérosol)
Ou		
Glucocorticoïdes inhalés à forte dose	Béclométasone, budésonide, ciclésonide, fluticasone, mométasone	*Cf.* tableau 27.17, à répartir en 2 prises dans la journée (matin et soir)
Antagonistes des récepteurs aux leucotriènes	Montélukast	10 mg le soir (enfants de 6–14 ans : 5 mg)
Ou		
Glucocorticoïdes inhalés à forte dose	Béclométasone, budésonide, ciclésonide, fluticasone, mométasone	*Cf.* tableau 27.17, à répartir en 2 prises dans la journée (matin et soir)
Xanthines	Théophylline LP	*Cf.* tableau 27.21

Tableau 27.15 **Posologies et plans de prise pour le 5e niveau de traitement de fond de l'asthme (en association avec le 4e niveau).**

Principes du traitement	Médicaments	Posologies
Glucocorticoïdes par voie orale	Prednisone	0,5–1 mg/kg/j (maximum 2 mg/kg/j) (rechercher la plus faible posologie efficace)
	Prednisolone	0,5–1 mg/kg/j (maximum 2 mg/kg/j) (rechercher la plus faible posologie efficace)
Immunothérapie	Omalizumab (adultes et enfants à partir de 6 ans)	75–600 mg toutes les 2–4 semaines (sous-cutané)
	Mépolizumab (adultes)	100 mg toutes les 4 semaines (sous-cutané)

métabolisme hépatique au niveau des CYP3A4 et 2C9 (précaution d'emploi) [33]. Une surveillance clinique doit être réalisée pendant et après le traitement par inducteur enzymatique afin d'adapter, le cas échéant, la posologie du montélukast.

Tableau 27.16 **Posologies et plans de prise pour le traitement préventif de l'asthme d'effort.**

Principes du traitement	Médicaments	Posologies	
β2-mimétiques inhalés	Salbutamol aérosol	100 µg/bouffée	1–2 inhalations, 15–30 minutes avant l'effort
	Terbutaline	500 µg/bouffée	
	Fénotérol aérosol	100 µg/bouffée	
	Formotérol	12 µg/gélule à inhaler	1–2 inhalations, 15–30 minutes avant l'effort (enfant : 1 inhalation)
	Salmétérol	50 µg/dose	1 inhalation, 30–60 minutes avant l'effort
Ou			
Cromones	Cromoglycate de sodium	20 mg/capsule à inhaler	15 minutes avant l'effort
Ou			
Antagonistes des récepteurs aux leucotriènes	Montélukast	10 mg (comprimé à avaler)	–

Tableau 27.17 **Équivalence des doses de glucocorticoïdes inhalés (µg/j) chez l'adulte et l'enfant.**

Substance active	Faible dose	Dose moyenne	Forte dose
Équivalence des doses de glucocorticoïdes inhalés chez l'adulte			
Béclométasone (CFC)	200–500	]500–1 000]	> 1 000
Béclométasone (HFA)	100–200	]200–400]	> 400
Budésonide	200–400	]400–800]	> 800
Ciclésonide	80–160	]160–320]	> 320
Fluticasone furoate	100	Non applicable	200
Fluticasone propionate (poudre sèche)	100–250	]250–500]	> 500
Fluticasone propionate (HFA)	100–250	]250–500]	> 500
Mométasone	110–220	]220–440]	> 440
Équivalence des doses de glucocorticoïdes inhalés chez l'enfant entre 6 et 11 ans			
Béclométasone (CFC)	100–200	]200–400]	> 400
Béclométasone (HFA)	50–100	]100–200]	> 200
Budésonide (poudre sèche)	100–200	]200–400]	> 400
Budésonide (nébulisation)	250–500	]500–1 000]	> 1 000
Ciclésonide	80	]80–160]	> 160
Fluticasone furoate	Non applicable	Non applicable	Non applicable
Fluticasone propionate (poudre sèche)	100–200	]200–400]	> 400
Fluticasone propionate (HFA)	100–200	]200–500]	> 500
Mométasone	110–220	]220–440]	≥ 440

CFC : chlorofluorocarbure, HFA : hydrofluoroalcane.

Tableau 27.18 **Posologies et plans de prise de la crise d'asthme simple.**

Principes du traitement	Médicaments	Posologies	
β2-mimétiques inhalés d'action rapide	Salbutamol	100 µg/inhalation	1–2 bouffées en cas de crise, à renouveler éventuellement quelques minutes après (maximum 15 bouffées/j)
	Terbutaline	500 µg/inhalation	1 inhalation en cas de crise, à renouveler éventuellement quelques minutes plus tard (maximum 8 inhalations/j)
	Pirbutérol aérosol Formotérol	200 µg/inhalation	1–2 bouffées en cas de crise, à renouveler éventuellement quelques minutes plus tard (maximum 12 bouffées/j)

Tableau 27.19 **Posologies et plans de prise en ambulatoire dans le traitement de l'exacerbation asthmatique.**

Principes du traitement	Médicaments	Posologies
β2-mimétiques d'action rapide	Salbutamol aérosol	2–6 bouffées dans la chambre d'inhalation, à renouveler toutes les 5–10 minutes
	Salbutamol nébulisation	Adulte : 5–10 mg, à renouveler toutes les 20–30 minutes selon la réponse et la tolérance Enfant et nourrisson : 50–150 µg/kg, à renouveler toutes les 20–30 minutes selon la réponse et la tolérance
	Salbutamol sous-cutané	0,5 mg à répéter si nécessaire
	Terbutaline nébulisation	Adulte : 5–10 mg, à renouveler toutes les 20–30 minutes selon la réponse et la tolérance Enfant et nourrisson : 0,1–0,2 mg/kg, à renouveler toutes les 20–30 minutes selon la réponse et la tolérance
	Terbutaline sous-cutanée	Adulte : 0,5 mg à répéter si nécessaire Enfant > 2 ans : 0,005–0,01 mg/kg, à répéter si nécessaire
Glucocorticoïdes par voie orale	Prednisolone ou équivalent	1–2 mg/kg (ou équivalent)

Tableau 27.20 **Posologies et plans de prise en milieu médical dans le traitement de l'asthme aigu grave.**

Principes du traitement	Médicaments	Posologies
β2-mimétiques	Salbutamol aérosol	2–6 bouffées dans la chambre d'inhalation, à renouveler toutes les 5–10 minutes
	Salbutamol nébulisation	Adulte : 5–10 mg, à renouveler toutes les 20–30 minutes selon la réponse et la tolérance Enfant et nourrisson : 50–150 µg/kg, à renouveler toutes les 20–30 minutes selon la réponse et la tolérance
	Salbutamol perfusion continue	Adulte : 0,25–1,5 mg/h Enfant et nourrisson : dose de charge à 5 µg/kg, puis 0,1–0,3 µg/kg/min
	Terbutaline nébulisation	Adulte : 5–10 mg, à renouveler toutes les 20–30 minutes selon la réponse et la tolérance Enfant et nourrisson : 0,1–0,2 mg/kg, à renouveler toutes les 20–30 minutes selon la réponse et la tolérance
	Terbutaline perfusion continue	0,25–1,5 µg/h
Glucocorticoïdes IV	Méthylprednisolone ou équivalent	1–2 mg/kg/j ou équivalent
Oxygène	Oxygène	≥ 6–8 L/min
±		
Anticholinergiques	Ipratropium nébulisation	Adulte : 0,5 mg/nébulisation, toutes les 20–30 minutes selon la clinique Enfant : 0,25 mg/nébulisation

Xanthines

La théophylline est un médicament à marge thérapeutique étroite. Le dosage plasmatique constitue un outil pertinent dans l'adaptation posologique du traitement. La fenêtre thérapeutique se situe entre 5 et 15 µg/mL (28 à 80 µmol/L) et les premiers signes de toxicité surviennent dès 20 µg/mL. En raison de la fenêtre thérapeutique étroite, de la variabilité de la clairance et des différentes formes galéniques à libération prolongée, la posologie doit être adaptée en fonction de l'âge, des comorbidités associées et des médicaments coadministrés. L'augmentation posologique doit être réalisée par paliers progressifs jusqu'à une posologie maximale tolérée (tableaux 27.21 et 27.22).

Anticorps monoclonaux

Aucune étude d'interaction avec des médicaments ou des vaccins n'a été réalisée avec l'omalizumab et le mépolizumab. Étant donné la pharmacologie de ces médicaments, aucune interaction médicamenteuse n'est attendue. Toutefois, les IgE pouvant être impliquées dans la réponse immunologique à certaines infections par helminthe, l'omalizumab peut, de façon indirecte, réduire l'efficacité des médicaments utilisés dans le traitement des infections à helminthes ou à d'autres parasites.

Prévention de l'iatropathologie

Prévention des effets majeurs

Contre-indications

Contre-indications communes à tous les médicaments de l'asthme

L'intolérance ou l'hypersensibilité à l'un des composants des médicaments doit conduire à l'interruption immédiate du traitement. La survenue d'une intolérance ou d'une hypersensibilité contre-indique l'utilisation ultérieure de ce médicament.

Corticothérapie

Par voie systémique, l'utilisation des glucocorticoïdes est théoriquement contre-indiquée en cas d'infection ou d'état psychotique non contrôlés par un traitement spécifique. La balance bénéfice/risque doit être évaluée pour chaque situation. Les comprimés orodispersibles ne doivent pas être administrés en cas de phénylcétonurie en raison de la présence d'aspartam.

Bêta2-mimétiques par voie systémique

L'infarctus du myocardique au stade aigu, l'angor instable et sévère sont des contre-indications absolues à l'utilisation de bêta2-mimétiques par voie systémique. Par voie parentérale, les bêta2-mimétiques ne doivent pas être administrés en cas d'insuffisance coronarienne sévère, d'infection intra-amniotique, d'hyperthyroïdie, d'affections cardiaques congénitales ou acquises, d'hémorragies utérines ou de risque d'hémorragies utérines. Par voie orale, la terbutaline et le bambutérol sont contre-indiqués respectivement chez l'enfant de moins de 5 ans (ou moins de 20 kg) et 15 ans.

Xanthines

Les xanthines ne doivent pas être administrées en cas de porphyrie aiguë intermittente et chez l'enfant de moins de 30 mois.

Associations médicamenteuses à proscrire

Il existe plusieurs interactions médicamenteuses susceptibles d'entraîner soit une iatropathologie par augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments de l'asthme, soit une réduction voire une annulation de leur efficacité par diminution de leur concentration plasmatique [33].

0003638421.INDD 458 9/5/2018 12:49:32 PM

Tableau 27.21 **Traitement chronique par la théophylline.**

Posologies initiales	
Comprimés LP	**Sirop**
Adulte : 7–12 mg/kg/j Enfant de 9–16 ans : 10 à 16 mg/kg/j Enfant de 30 mois – 8 ans : 13 à 20 mg/kg/j 2 prises/j	Adulte : 7–12 mg/kg/j (maximum 800 mg) en 3 prises Enfant > 30 mois : 10–12 mg/kg/j en 4 prises
Dosage de la théophyllinémie au pic plasmatique	
2 h après administration (forme classique)	**4-6 h après administration (forme LP)**
Pic (µg/mL)	Adaptation posologique
> 30	Supprimer les deux doses suivantes, diminuer de 50 % les doses suivantes et refaire un dosage 72 heures après
25–30	Supprimer la dose suivante, diminuer les doses suivantes de 25 %
20–25	Diminuer la dose de 10 %
10–20	Si la pathologie est contrôlée : maintenir la posologie en contrôlant la concentration plasmatique environ tous les 6 mois ou en cas de déséquilibre du traitement Si la pathologie n'est pas contrôlée : modifier le traitement en associant d'autres médicaments de l'asthme
7,5–10	Augmenter la dose de 25 %
< 7,5	Augmenter la dose de 25 % et refaire un dosage 72 heures après

Tableau 27.22 **Adaptation posologique de l'aminophylline.**

Dose de charge	
Traitement par la théophylline dans les 24 heures précédant la crise	Adapter selon la théophyllinémie ou, en l'absence de dosage et de signes d'intoxication, administrer 2,5–3 mg/kg
Absence de traitement antérieur	5–7 mg/kg en 30 minutes
Dose d'entretien	
Adulte non fumeur	0,5 mg/kg/j
Adulte fumeur	0,7 mg/kg/j
Adulte insuffisant cardiaque et/ou hépatique	0,25 mg/kg/j
Enfant > 9 ans	0,75 mg/kg/j
Enfant de 1–9 ans	1,00 mg/kg/j
Nourrisson (4–52 semaines)	[(0,008 × âge en semaines) + 0,2] mg/kg/j
Nouveau-né	0,19 mg/kg/j
Adaptation posologique en fonction de la théophyllinémie (libération par hydrolyse à partir de l'aminophylline)	
Moment du prélèvement	4 à 6 heures, 12 à 18 heures et 24 heures après le début de la perfusion En cas de signes d'intoxication
Concentration plasmatique (µg/mL)	Adaptation posologique
> 20	Arrêt de la perfusion, dosage de la théophyllinémie ultérieure et reprise possible de la perfusion en diminuant la posologie de 20 %
10–20	Poursuite de la perfusion sur les 24 heures
< 10	Augmentation posologique (une augmentation de 1 mg/kg correspond à une élévation de la théophyllinémie d'environ 2 µg/mL)

Les interactions médicamenteuses les plus cliniquement significatives avec les médicaments de l'asthme (contre-indication et association déconseillée) sont présentées dans le tableau 27.23.

Mises en garde et précautions d'emploi

Les bêta2-mimétiques et les glucocorticoïdes peuvent induire une réaction positive des tests pratiqués chez les sportifs lors de contrôle antidopage. À noter que les bêta2-mimétiques par voie inhalée sont inscrits sur la liste des produits dopants. Ils sont donc interdits chez le sportif sauf en cas d'utilisation à des fins thérapeutiques dans l'asthme à travers une autorisation spécifique délivrée par l'Agence française de lutte contre le dopage.

Après nébulisation, il est recommandé de jeter la solution non utilisée restant dans la cuve du nébuliseur.

Prévention des effets indésirables

De nombreux effets indésirables peuvent survenir au cours d'un traitement de l'asthme. La survenue de ces événements est liée à l'effet pharmacologique du médicament, au médicament lui-même, à la voie d'administration ou encore au contexte physiopathologique.

Bêta2-mimétiques

La spécificité des bêta2-mimétiques aux récepteurs bêta2-adrénergiques n'est pas totalement sélective. La plupart des effets indésirables observés sont liés à la stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques.

Tremblements des extrémités

Que faire ?

En cas de survenue, diminuer la posologie ou changer de bêta2-mimétique. Éviter toute association avec des agents trémorigènes (ex. théophylline).

Vasodilatation et tachycardie réflexe

Que faire ?

Diminuer la posologie ou interrompre momentanément le traitement, en particulier si la fréquence cardiaque dépasse 130-140 bpm.

Diminution transitoire de l'oxygénation artérielle Elle est fréquemment observée dans le traitement de l'asthme aigu grave.

Que faire ?

Mettre en place une oxygénothérapie et un monitorage de la SaO_2 en cas d'asthme aigu grave pour détecter et prendre en charge précocement cet effet en adaptant les besoins d'apport en oxygène.

Tableau 27.23 **Interactions médicamenteuses des médicaments de l'asthme les plus cliniquement significatives (contre-indications et associations déconseillées).**

Médicaments de l'asthme	Médicaments d'interaction	Niveaux d'interaction	Mécanismes	Remarques
Théophylline et aminophylline	Millepertuis	CI	↓ de la théophyllinémie par l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de ↓ voire annulation de l'effet, dont les conséquences peuvent être graves (survenue d'un trouble ventilatoire obstructif)	En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler la théophyllinémie avant puis après l'arrêt du millepertuis
	Érythromycine	AD	Surdosage en théophylline par ↓ de son métabolisme, particulièrement chez l'enfant	Déconseillé sauf en cas de légionellose où une surveillance clinique et biologique doit être réalisée en milieu spécialisé
	Halothane	AD	Troubles du rythme ventriculaire graves par ↑ de l'excitabilité cardiaque	Déconseillé
	Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir, lithium, rifampicine, tiaben-dazole, ticlopidine, stiripentol	PE		
Bêta2-mimétiques (voie injectable)	Halothane	AD	↑ de l'inertie utérine avec risque hémorragique en cas d'intervention obstétricale Troubles du rythme ventriculaire grave par ↑ de la réactivité cardiaque	Interrompre le traitement par bêta2-mimétiques si l'anesthésie sous halothane est indispensable

(*Suite*)

Tableau 27.23 **Sutie.**

Médicaments de l'asthme	Médicaments d'interaction	Niveaux d'interaction	Mécanismes	Remarques
Glucocorticoïdes (voie systémique)	Vaccins vivants atténués	CI	Risque de maladie vaccinale généralisée (éventuellement mortelle) pour des posologies > 10 mg/j d'équivalent prednisone (ou > 2 mg/kg/j chez l'enfant de plus de 10 kg) pendant plus de 2 semaines et pour des bolus de glucocorticoïdes	Ne pas administrer de vaccins vivants atténués pendant les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie

AD : association déconseillée ; CI : contre-indication ; PE : précaution d'emploi.
D'après le Thesaurus des interactions médicamenteuses ANSM, septembre 2016 [33].

Hyperglycémie, hypokaliémie et hypomagnésémie Ces effets sont généralement transitoires et sans conséquence clinique.
Tolérance Un phénomène de tolérance peut apparaître lors d'un traitement au long cours par phénomène de feed-back négatif au niveau des récepteurs. Il conduit à une augmentation posologique du bêta2-mimétique pour avoir une efficacité équivalente, avec majoration du risque d'apparition d'effet indésirable.
Effet rebond Un effet rebond peut apparaître lors d'un arrêt de traitement (rare), généralement sans conséquence clinique.
Bronchoconstriction grave et surmortalité Plusieurs études suggèrent un risque d'exacerbation asthmatique sévère et de décès chez les patients traités par bêta2-mimétiques au long cours. Il n'est pas établi si ce risque est lié à une toxicité directe ou à une sous-utilisation des traitements de fond (glucocorticoïdes inhalés).

Que faire ?
Le risque de bronchospasme sévère et de mortalité induite par les bêta2-mimétiques reste controversé. L'utilisation concomitante de glucocorticoïdes conduirait à limiter ce risque voire à l'inverser. Dans tous les cas, les bêta2-mimétiques ne doivent jamais être utilisés en monothérapie au long cours. L'utilisation des bêta2-mimétiques en traitement de fond reste recommandée en association avec les glucocorticoïdes inhalés chez les patients insuffisamment contrôlés par des doses faibles ou modérées de glucocorticoïdes.

Glucocorticoïdes

Leurs effets indésirables sont liés à leurs propriétés pharmacologiques, à leur durée d'utilisation, mais également à la voie d'administration. Par voie inhalée, une plus ou moins grande partie de la dose est déglutie et éliminée par les fèces selon la présentation galénique et le bon usage du dispositif. La fraction parvenant au niveau bronchoalvéolaire est faiblement résorbée.

Glucocorticoïdes par voie inhalée

Dysphonie Elle est la conséquence du dépôt des glucocorticoïdes sur les cordes vocales.

Que faire ?
La survenue d'une raucité de la voix ne justifie généralement pas l'arrêt du traitement. Son apparition peut être prévenue par le rinçage de la bouche et/ou l'utilisation d'une chambre d'inhalation.

Candidose oropharyngée La candidose oropharyngée apparaît fréquemment au cours d'un traitement par glucocorticoïdes inhalés. Elle est due à l'immunodépression locale consécutive aux dépôts de glucocorticoïdes au niveau de l'oropharynx.

Que faire ?
Rincer systématiquement la bouche après chaque inhalation ou utilisation d'une chambre d'inhalation, en particulier pour l'administration de glucocorticoïdes à fortes doses.

Effets systémiques Leur survenue est rare par voie inhalée, mais ne peut être exclue au long cours en raison d'une fraction non négligeable qui est ingérée puis absorbée.

Que faire ?
Les rechercher en présence de signes évocateurs.

Glucocorticoïdes par voie systémique

L'utilisation restreinte des glucocorticoïdes par voie systémique aux situations d'asthme aigu sévère et aux asthmes persistants sévères non contrôlés pendant une période limitée et à la posologie la plus faible possible doit prévenir l'apparition d'effets indésirables liés à leurs propriétés pharmacologiques.
Désordres hydroélectrolytiques : hypokaliémie, rétention hydrosodée

Que faire ?
Surveiller régulièrement la kaliémie. Mettre éventuellement en place une restriction sodée (en prenant en compte les apports sodés provenant des traitements) afin de limiter le risque d'hypertension artérielle voire d'insuffisance cardiaque congestive.

Troubles osseux : ostéoporose

Que faire ?
Mettre en place un régime riche en calcium parfois complété par une supplémentation orale en calcium et vitamine D pour tenter de prévenir les troubles du métabolisme phosphocalcique. Surveille l'état osseux (densitométrie osseuse). En cas d'ostéoporose cortico-induite avérée, envisager un traitement spécifique (ex. bisphosphonates avec supplémentation vitaminocalcique).

Troubles digestifs : ulcères gastroduodénaux, hémorragies ulcéreuses, perforations d'ulcères

Que faire ?
Le recours à un traitement antiulcéreux n'est pas systématique. Réaliser une fibroscopie gastroduodénale en cas de manifestations cliniques évocatrices. En cas d'ulcère gastroduodénal, instaurer un traitement.

Immunodépression : infections bactériennes, virales et fongiques

Que faire ?
Avant la mise en place d'un traitement par glucocorticoïde systémique, rechercher tout foyer infectieux et, le cas échéant, mettre en place un traitement spécifique pour contrôler l'infection. Les vaccinations par vaccins vivants atténués sont proscrites au cours d'un traitement par glucocorticoïde systémique.

Troubles métaboliques : intolérance au glucose, diabète

Que faire ?
Mettre en place un régime alimentaire équilibré pour prévenir l'apparition d'un déséquilibre glycémique. Réaliser une surveillance glycémique renforcée chez les patients diabétiques en raison du risque de survenue d'un déséquilibre glycémique.

Troubles endocriniens : insuffisance cortisolique, syndrome de Cushing (inhibition de la sécrétion de l'ACTH)

Que faire ?
Réaliser un contrôle, en particulier en cas de stress chirurgical ou traumatique.

Troubles neuropsychiques : euphorie, troubles du sommeil

Que faire ?
Administre les glucocorticoïdes par voie systémique préférentiellement le matin afin de respecter le rythme physiologique de sécrétion du cortisol.

Effet rebond Il peut apparaître après un arrêt brutal du traitement pris au long cours.

Que faire ?
En cas d'arrêt de traitement, réaliser une décroissance progressive par paliers de la posologie en glucocorticoïde.

Xanthines
La théophylline ou ses dérivés sont des médicaments à marge thérapeutique étroite dont la survenue d'effets indésirables est dose-dépendante.

Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs épigastriques, hématémèse (exceptionnel)

Que faire ?
Ces effets sont parfois transitoires et annonciateurs d'effets plus graves. En cas de persistance, interrompre le traitement.

Troubles neurologiques : insomnie, nervosité, irritabilité, anxiété, tremblement des extrémités, désorientation, délire, convulsions

Que faire ?
Si ces effets indésirables surviennent, contrôler la théophyllinémie pour une adaptation posologique éventuelle. En cas d'effets neurologiques graves (convulsions, etc.) avec une théophyllinémie normale, envisager un arrêt du traitement.

Troubles cardiovasculaires : tachycardie sinusale, troubles du rythme

Que faire ?
En cas de survenue, contrôler la théophyllinémie, diminue les posologies administrées et corriger les potentiels désordres métaboliques associés (dyskaliémie, etc.). Dans les cas extrêmes, éventuellement prescrire des antiarythmiques. Envisager de substituer le traitement par un autre médicament.

Antagonistes des récepteurs aux leucotriènes
Des effets indésirables non spécifiques (céphalées, asthénie, syndrome pseudo-grippal, diarrhées, etc.) sont assez fréquemment rapportés lors d'un traitement par montélukast. Des troubles psychiatriques (anxiété, agitation, hallucinations, troubles de l'attention et de la mémoire, etc.) peuvent survenir. Des effets plus graves mais plus rares ont également été décrits (réactions allergiques, syndrome de Churg-Strauss).

Cromones
La survenue d'effets indésirables au cours d'un traitement par cromoglycate de sodium est liée à la voie d'administration (irritation pharyngée, toux, bronchospasme parfois sévère). L'apparition d'effets systémiques est peu probable en raison du faible passage systémique (2 à 3 % de la dose inhalée). Des cas d'urticaire ou de dysurie, motivant l'arrêt du traitement, ont été décrits.

Atropiniques anticholinergiques
La survenue d'effets indésirables au cours d'un traitement par atropinique anticholinergique est liée à la voie d'administration utilisée (voie inhalée). La quantité absorbée après administration par voie inhalée est minime. Les concentrations plasmatiques observées sont très faibles et correspondraient à l'absorption intestinale partielle de la fraction déglutie absorbée par voie digestive (15-30 % de la quantité administrée).

Sécheresse de la bouche, irritation pharyngée, toux, bronchospasme paradoxal

Que faire ?
En cas de survenue, réaliser une adaptation posologique voire une substitution thérapeutique en fonction du contexte clinique.

Effets systémiques Les effets systémiques des atropiniques anticholinergiques liés à leur activité pharmacologique sont peu probables en raison du faible passage systémique et de la fonction ammonium quaternaire qui limite le franchissement de la barrière hématoencéphalique.

Anticorps monoclonaux
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours de l'administration de l'omalizumab sont des réactions au site d'injection (douleur, éruption, rougeur, prurit),

des céphalées et de l'asthénie, d'intensité légère à modérée. Une augmentation de la fréquence des cancers chez les patients traités par omalizumab au long cours n'a pas encore été clairement identifiée, mais ne peut être exclue. Le profil de tolérance du mépolizumab est comparable, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étant les céphalées, les réactions au site d'injection et les dorsalgies.

Dispositifs médicaux associés aux médicaments

Différentes voies d'administration sont utilisées dans le traitement de l'asthme :

- voie injectable (sous-cutanée et intraveineuse) réservée aux situations d'urgence et aux asthmes sévères ;
- voie orale dont l'utilisation est liée soit à la forme galénique du médicament, soit à la sévérité de la maladie ;
- voie rectale très peu utilisée ;
- voie inhalée qui doit être privilégiée.

La voie inhalée offre le meilleur rapport bénéfice/risque, en limitant notamment la survenue d'effets indésirables systémiques par diminution des doses administrées. Son efficacité peut être altérée voire abolie par une mauvaise utilisation des dispositifs médicaux d'inhalation. Trois procédés permettent de produire des aérosols destinés à être inhalés :

1. les aérosol-doseurs appelés *Metered Dose Inhaler* (MDI) en anglais (« sprays » munis ou non d'une chambre d'inhalation appelée *spacer* en anglais) ;
2. les inhalateurs de poudre sèche appelés *Dry Powdered Inhaler* (DPI) en anglais ;
3. les appareils générateurs d'aérosols (nébuliseurs).

La pénétration pulmonaire des aérosols dépend de la quantité d'aérosol produite, des caractéristiques des particules produites et des paramètres de fonctions ventilatoires.

Aérosol-doseurs (« sprays »)

Les aérosol-doseurs (fig. 27.6) sont des dispositifs médicaux d'inhalation utilisés depuis plus de 30 ans. Le médicament est en suspension dans un gaz propulseur inerte, sous forte pression. La pression sur une valve permet l'éjection de particules d'environ 40 µm de diamètre. L'évaporation du gaz va provoquer la diminution du diamètre jusqu'à 5 à 10 µm à 15 cm du générateur, puis 3 à 4 µm. Pendant de nombreuses années, les chlorofluorocarbures (CFC) étaient utilisés comme gaz propulseur. Les CFC sont dénués d'effets toxiques pour les patients mais ils contribuent à la destruction de la couche d'ozone. Les aérosols utilisant l'hydrofluoroalcane (HFA) comme gaz propulseur ont progressivement remplacé ceux utilisant les CFC. Les préparations de salbutamol HFA sont jugées comparables à celles contenant des CFC. En revanche, la béclométasone HFA est efficace et moins toxique à plus faible dose. L'équivalence de dose entre la béclométasone HFA et la version CFC est d'environ un pour deux, soit un nombre de bouffées par jour pour la béclométasone HFA réduit de moitié par rapport à la forme avec CFC.

Les aérosol-doseurs permettent un dépôt de 10 à 20 % de la dose inhalée au niveau des poumons lorsque la technique d'inhalation est correcte. À l'exception du système Autohaler® permettant le déclenchement de la dose par simple inspiration, les autres dispositifs nécessitent une bonne synchronisation main-bouche-mouvement inspiratoire de la part du patient (aussi appelée coordination « main-bouche » ou « main-poumon »). L'utilisation du dispositif doit être optimale pour favoriser l'efficacité thérapeutique en respectant la séquence suivante :

1. agiter le dispositif ;
2. enlever le capuchon et retourner l'aérosol-doseur (fond du flacon dirigé vers le haut) ;
3. réaliser une expiration forcée aussi complète que possible en dehors de l'aérosol-doseur ;
4. positionner l'embout dans la bouche ;
5. dans le même temps, réaliser une inspiration longue et complète en déclenchant une dose de l'aérosol-doseur ;
6. maintenir une apnée la plus longue possible (environ 10 secondes) ;
7. laver l'embout et reboucher l'aérosol-doseur.

Ces dispositifs présentent plusieurs inconvénients :

- nécessité d'une bonne coordination « main-bouche » au moment du déclenchement de la dose (à l'exception du système Autohaler®). La technique est parfois difficile à maîtriser, et impossible à obtenir chez l'enfant de moins de 7 ans et souvent les personnes âgées, avec le risque que le médicament n'atteigne pas le site d'action en quantité suffisante pour être efficace ;
- survenue d'effets indésirables liés aux dépôts de particules dans l'oropharynx ;
- utilisation de gaz propulseurs pouvant entraîner une toux réflexe.

Les chambres d'inhalation (fig. 27.7) sont des systèmes interposés entre l'aérosol-doseur et la bouche du patient. Elles permettent une diminution du dépôt

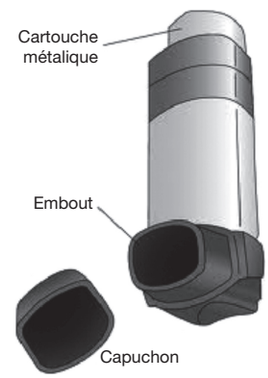

Fig. 27.6 Aérosol-doseur.

Fig. 27.7 Chambre d'inhalation.

oropharyngé, en ralentissant les particules et en favorisant l'évaporation du gaz vecteur. Elles réduiraient également le risque de toux réflexe. La chambre d'inhalation est composée :

- d'un tube de forme et de volume variables (cylindrique, conique ou piriforme) ;
- d'un orifice sur lequel s'adapte l'embout de l'aérosol-doseur ;
- d'un embout ou un masque bucconasal ;
- d'un système de valve s'ouvrant à l'inspiration et se fermant à l'expiration.

Les chambres d'inhalation sont particulièrement indiquées en cas de mauvaise coordination « main-bouche », chez les jeunes enfants (< 7 ans), en cas de survenue d'effets indésirables (candidose, raucité de la voix, toux réflexe) et en cas d'utilisation de fortes doses de glucocorticoïdes inhalés. À noter que les chambres d'inhalation sont des dispositifs médicaux non fournis avec les aérosols-doseurs, disponibles en pharmacie et remboursables par la sécurité sociale.

Inhalateurs de poudre

Les inhalateurs de poudre (fig. 27.8) sont des dispositifs médicaux d'inhalation mécanique permettant l'administration du médicament stocké sous forme de poudre (capsule ou disque) lors d'un mouvement inspiratoire. Le dépôt pulmonaire est similaire à celui des aérosol-doseurs (10 à 20 %).

Les étapes suivantes doivent être respectées pour optimiser la thérapeutique inhalée :

1. isoler la dose unitaire au niveau de l'inhalateur ;
2. expirer lentement et profondément en dehors de l'inhalateur ;
3. placer l'embout dans la bouche ;
4. effectuer une inspiration rapide et profonde ;
5. maintenir une apnée la plus longue possible (environ 10 secondes).

Les inhalateurs de poudre présentent l'avantage de ne pas utiliser de gaz propulseur et de ne pas nécessiter de coordination « main-bouche » car l'aérosol est généré par l'inspiration du patient. En revanche, ils nécessitent un débit inspiratoire supérieur (> 0,5 L/s), pouvant limiter leur utilisation chez le jeune enfant, le sujet âgé ou l'insuffisant respiratoire. Enfin, ils peuvent provoquer une irritation oropharyngée et une toux réflexe.

Fig. 27.8 **Inhalateur de poudre type Diskus®.**

Appareils générateurs d'aérosols (nébuliseurs)

Les appareils générateurs d'aérosols ou nébuliseurs (fig. 27.9) délivrent le médicament sous forme d'une solution en fine bruine, dans laquelle 80 % des particules ont un diamètre moyen inférieur à 8 µm. La production de l'aérosol est obtenue par le passage d'un jet d'air ou d'oxygène comprimé dans la solution (nébuliseurs pneumatiques), par l'emploi d'un tamis vibrant (nébuliseurs à tamis vibrant) ou par l'emploi d'ultrasons transmis à la chambre de nébulisation (nébuliseurs ultrasoniques). Les différents types de nébuliseurs se différencient par leur rendement, leur robustesse, le bruit inhérent à leur fonctionnement, l'éventuelle altération de certaines substances actives et leur coût. L'utilisation des nébuliseurs se justifie essentiellement quand l'usage des aérosol-doseurs ou des inhalateurs de poudre n'est pas adéquat, en particulier quand la dose de médicament est trop importante (ex. asthme aigu grave).

Conseils au patient et éducation thérapeutique

L'asthme est une pathologie chronique d'expression parfois sévère nécessitant, en plus du contrôle des facteurs environnementaux, une prise en charge thérapeutique régulière. Les traitements de l'asthme n'apportent pas de guérison mais ont pour objectif de contrôler la maladie (suppression ou réduction des symptômes, prévention des exacerbations et de l'obstruction bronchique, amélioration de la qualité de vie), en réduisant l'inflammation des voies aériennes et en prévenant l'obstruction bronchique. Le bénéfice clinique des traitements de l'asthme a été clairement démontré en termes de morbimortalité. L'absence de traitement régulier, une mauvaise obser-

Fig. 27.9 **Nébuliseur.**

vance ou un suivi médical irrégulier sont des facteurs pouvant conduire à l'asthme non contrôlé, avec un impact socio-économique considérable.

Éducation thérapeutique du patient

Une démarche éducative doit être mise en place dans la prise en charge de l'asthme [8, 34-36]. L'éducation thérapeutique a démontré une efficacité sur plusieurs critères d'évaluation du contrôle de l'asthme (nombre d'hospitalisations, recours aux soins d'urgence, consultations médicales non programmées) et sur le renforcement de l'observance. La démarche éducative est un processus complet, personnalisé et continu qui comprend quatre étapes :

- le bilan éducatif partagé permettant d'établir un programme adapté au patient, à ses conditions de vie, ainsi qu'aux caractéristiques de sa maladie et ses traitements ;
- le contrat éducatif visant à définir les compétences devant être acquises pour gérer au mieux sa maladie et adapter ses traitements particulièrement en cas de crise ou d'exacerbation asthmatique ;
- la mise en place d'activités éducatives structurées et interactives ;
- l'évaluation des compétences acquises.

La démarche éducative repose sur un « plan d'action personnalisé » qui est un document écrit remis au patient précisant la conduite à tenir face à une exacerbation en termes de traitement médicamenteux mais aussi d'appel au médecin et de recours aux services d'urgence. Le « plan d'action personnalisé » doit être régulièrement réactualisé en fonction de la progression du patient ou de la survenue d'incidents (exacerbations, hospitalisations, etc.).

L'efficacité de ces plans d'action écrits est démontrée depuis des années, et ils sont actuellement recommandés dans la prise en charge de l'asthme. Toutefois, peu de patients e, bénéficient actuellement, notamment en raison du manque de temps des soignants.

Selon les recommandations nationales et internationales, le programme éducatif doit permettre aux patients asthmatiques d'acquérir une formation et une information sur :

- l'évaluation et la compréhension de son asthme (environnement, etc.) ;
- l'identification des signes précurseurs de crise ;
- le contrôle ambulatoire de l'évolution de la maladie par la mesure du débit expiratoire de pointe ;
- les modes d'action et d'administration des traitements ;
- les conseils en termes de mode de vie (règles hygiénodiététiques, etc.).

En France, de nombreuses structures, hospitalières ou non, proposent des ateliers d'éducation pour adultes et enfants (écoles de l'asthme). Le pharmacien doit être acteur au sein de ces programmes ou lors de la dispensation des médicaments, notamment en s'assurant de la bonne utilisation des dispositifs d'inhalation, de la compréhension de la maladie et de sa gestion par le patient. Depuis 2014, la mise en place du dispositif d'accompagnement des patients asthmatiques permet aux pharmaciens d'officine d'optimiser la prise en charge de ces patients par une approche éducative [37].

Environnement

L'asthme est une maladie d'origine multifactorielle dont l'expression est souvent modulée par des facteurs environnementaux. La réalisation d'un bilan allergologique est recommandée chez tous les patients asthmatiques lors du bilan initial et lors d'une aggravation de la sévérité de la maladie. L'enquête allergologique repose sur l'interrogatoire orienté du patient sur son environnement (domestique, professionnel, général) et sur la réalisation de tests cutanés d'hypersensibilité immédiate. La mise en évidence d'une composante allergique (pneumallergènes, allergènes alimentaires) peut conduire à des mesures spécifiques (éviction des allergènes et immunothérapie spécifique encore appelée désensibilisation).

La profession de conseillers médicaux en environnement intérieur (CMEI) s'est développée en France. Le recours aux CMEI, en particulier en cas d'asthme allergique, est encouragé par la Direction générale de la santé, et abordé dans les recommandations de l'HAS concernant l'éducation et le suivi des patients asthmatiques [36]. Les CMEI agissent sur prescription médicale, idéalement après un bilan allergologique. Leur rôle est de réaliser un audit de l'environnement intérieur et des prélèvements de polluants biologiques, chimiques et physiques au domicile des patients, et ainsi de déterminer les mesures nécessaires pour réduire l'exposition vis-à-vis des allergènes, et les conseils de mise en œuvre pour l'éviction des allergènes. Outre l'environnement intérieur, le 3e Plan national santé environnement (2015-2019) souligne l'importance de la qualité de l'air pour les pathologies respiratoires telles que l'asthme [38].

Globalement, il convient de recommander aux patients asthmatiques :

- d'aérer (2 à 3 fois/j) et de ventiler (grâce à une VMC) en continu les pièces afin de réduire le taux d'humidité et diminuer la charge allergénique (polluants biologiques, chimiques) ;
- de limiter voire supprimer les plantes vertes ;
- d'utiliser des produits peu chargés en composés organiques volatils (proscrire les nettoyants surpuissants et les parfums d'intérieurs) ;
- de nettoyer régulièrement les lieux de vie ;
- d'entretenir les systèmes de ventilation ;
- de proscrire au maximum l'air conditionné ou pulsé ;
- d'éviter le contact avec les animaux domestiques.

Contrôle ambulatoire du débit expiratoire de pointe

Le DEP permet d'apprécier la gravité de l'asthme dans la phase aiguë et, en ambulatoire, d'évaluer l'évolution de la maladie. Il ne se substitue pas à la réalisation d'EFR qui reste indispensable lors du diagnostic initial de l'asthme et dans le suivi de la maladie. En raison d'une utilisation contraignante pouvant entraver l'observance, les recommandations nationales limitent le suivi ambulatoire du DEP aux patients à risque d'asthme aigu grave et de décès, aux patients ne percevant pas une détérioration de la pathologie, mais également en cas d'asthme insuffisamment contrôlé et au cours de modification thérapeutique.

Le DEP est mesuré à l'aide d'un débitmètre de pointe (tube gradué en liaison avec une tubulure portant un embout buccal, couramment appelé *peakflow*) dont le fonctionnement doit être rappelé aux patients (fig. 27.10) :

1. placer l'indicateur à la base de l'échelle graduée ;
2. inspirer le plus profondément possible en dehors de l'embout et en position debout ;
3. placer l'embout dans la bouche sans que les doigts ne l'obturent ;
4. expirer le plus rapidement et le plus profondément possible ;
5. noter la valeur sur l'échelle graduée ;
6. renouveler l'opération 2 à 3 fois, la valeur maximale étant retenue.

La mesure est considérée comme correcte si l'écart entre les différentes mesures est inférieur à 5 %.

Identification des signes précurseurs de crise

Une crise d'asthme est souvent précédée de prodromes qui doivent être connus et reconnus par le patient asthmatique et son entourage :

- toux ;
- difficulté à respirer ;
- polypnée > 30/min (âge ≥ 2 ans) ou 40/min (âge < 2 ans) ;
- tachycardie > 140 bpm ;
- cyanose ;
- asthénie intense et difficulté d'élocution ;
- chute du débit expiratoire de pointe.

La persistance d'une crise malgré la prise de bronchodilatateurs doit conduire à une consultation médicale en urgence. La survenue de crises plus sévères ou plus fréquentes est un signe d'alerte devant conduire à consulter rapidement un médecin. La consommation de bêta2-mimétiques d'action rapide constitue un très bon indicateur du contrôle de la maladie.

Fig. 27.10 Débitmètre de pointe MicroPeak®.

Thérapeutique de l'asthme

Le patient asthmatique doit être capable :

- de faire la différence entre traitement de fond et traitement de crise ;
- de connaître les mécanismes d'action des médicaments de l'asthme ;
- de connaître le nombre et les moments de prise ;
- de maîtriser les techniques d'utilisation des médicaments inhalés ;
- d'interpréter les valeurs du DEP et les symptômes ressentis afin de favoriser l'autogestion de son traitement ;
- de connaître les effets indésirables des médicaments de l'asthme ainsi que les médicaments susceptibles d'interagir, notamment en cas d'automédication.

Mode de vie

L'hygiène de vie des patients asthmatiques doit concourir à améliorer leur qualité de vie sans devenir une contrainte trop importante susceptible de conduire à une mauvaise observance et un suivi médical irrégulier. Elle repose principalement sur l'éviction des facteurs déclenchants et sur la mise en place de règles hygiénodiététiques.

Environnement

Cf. supra.

Tabac

Le tabagisme est formellement à proscrire chez les patients asthmatiques en raison d'une diminution rapide de la fonction ventilatoire et d'une réduction de la durée de vie.

Alimentation

L'obésité constitue un facteur de risque de mauvais contrôle de l'asthme, en raison d'un phénotype d'asthme particulier, des comorbidités associées comme le syndrome d'apnées du sommeil ou le reflux gastro-œsophagien. Il semble que les sujets asthmatiques obèses présentent une réponse diminuée aux traitements de l'asthme, en particulier pour les glucocorticoïdes inhalés. Il convient d'établir des règles hygiénodiététiques pour limiter le risque d'asthme non contrôlé.

Activité physique

La pratique régulière de l'exercice physique est recommandée chez les patients asthmatiques équilibrés. Il convient toutefois d'adapter son activité en fonction de sa tolérance à l'effort et de la pollution atmosphérique, et de disposer d'un bronchodilatateur à inhaler en permanence en cas de besoin.

0003638421.INDD 466 9/5/2018 12:49:33 PM

Cas clinique n° 1

Mme F., 32 ans, asthmatique depuis l'adolescence (asthme persistant modéré non contrôlé), présente une dyspnée au moindre effort, non calmée par Ventoline® (salbutamol) en aérosol-doseur, et des sibilants. Depuis 24 heures, une fièvre à 38,5 °C et une toux grasse sont venues compléter ce tableau clinique. Une baisse significative de son débit expiratoire de pointe depuis 3 jours la conduit à consulter aux urgences. Le traitement à l'entrée est : Pulmicort® (budésonide) 400 µg 4 bouffées/j, Serevent (salmétérol) Diskus® 50 µg 2 bouffées/j et Ventoline® (salbutamol) 100 µg à la demande. Le diagnostic d'exacerbation d'asthme induite par une virose des voies aériennes inférieures est posé.

Questions

1. Sur quels arguments peut-on confirmer que Mme F. présente un asthme persistant modéré depuis l'adolescence ?
2. Sur quels arguments peut-on affirmer que l'asthme de Mme F. est non contrôlé ?
3. Commenter la prise en charge thérapeutique à l'entrée (objectifs thérapeutiques, interactions médicamenteuses)
4. Mme F. se plaint d'une modification de sa voix depuis plusieurs mois. Quelles hypothèses peuvent être émises ?
5. Quels sont les principaux éléments constituant le conseil pharmaceutique au patient ?

Réponses

1. Arguments cliniques et paracliniques : symptômes quotidiens, crise retentissant sur l'activité et le sommeil, réveils nocturnes fréquents, utilisation quotidienne des bêta2-mimétiques inhalés d'action brève, VEMS compris entre 60 et 80 % des valeurs théoriques, variabilité du DEP > 30 % entre les plus hautes et les plus basses valeurs.
2. Un contrôle insuffisant de l'asthme est défini par la présence d'au moins 3 des 6 critères suivants : limitation des activités, réveils nocturnes, exacerbations, recours aux bronchodilatateurs, symptômes diurnes ≥ 2 fois/j, DEP ou VEMS < 80 % de la valeur théorique.
3. Le traitement de fond de l'asthme repose sur un glucocorticoïde par voie inhalée (budésonide) et un bêta2-mimétique à longue durée d'action (salmétérol). Un bêta2-mimétique à courte durée d'action est associé comme traitement symptomatique. Aucune interaction médicamenteuse n'est présente. Il faut noter la présence de deux médicaments de même classe pharmacologique dont les modes d'utilisation sont complémentaires.
4. En dehors d'une étiologie non iatrogène, une raucité de la voix apparaît chez environ un tiers des patients asthmatiques traités par glucocorticoïdes inhalés. Cet effet est désagréable mais ne justifie généralement pas l'arrêt du traitement. Il est possible de proposer à Mme F. une chambre d'inhalation qui pourrait diminuer l'intensité des symptômes.
5. Il convient de proposer une éducation thérapeutique avec un plan d'action personnalisé pour corriger une éventuelle mauvaise observance ou une éventuelle utilisation inadaptée des dispositifs médicaux d'inhalation pouvant expliquer un mauvais contrôle de l'asthme chez cette patiente. Elle doit acquérir au cours de cette formation éducative les compétences suivantes : connaissance de la maladie et des facteurs déclenchants, connaissance de l'action des médicaments, bonne utilisation des dispositifs d'inhalation, interprétation de la valeur de DEP et des symptômes ressentis, capacité à adapter le traitement en fonction des risques présents dans son environnement ou en cas d'exacerbation, capacité d'expliquer la maladie à son entourage.

Cas clinique n° 2

Mme A., 52 ans, appellent son médecin traitant en urgence à 02 h 30 pour des difficultés respiratoires intenses avec malaise, évoluant depuis minuit. Asthmatique connue, elle présente un asthme persistant modéré évoluant depuis l'âge de 23 ans, des antécédents de polypose nasale opérée en 1980, sans notion d'intolérance médicamenteuse. Elle a récemment subi un stress psychologique important à l'occasion de problèmes conjugaux. Jusqu'à présent, l'asthme était bien contrôlé sous traitement. À l'arrivée de son médecin, la patiente présente une orthopnée, des sueurs, une cyanose, et le thorax est bloqué en inspiration. Très asthénique, elle ne peut pas parler. L'examen clinique permet de noter l'abolition complète et bilatérale du murmure vésiculaire à l'auscultation pulmonaire, une tachycardie à 128 bpm avec de nombreuses extrasystoles, une pression artérielle à 190/101 mmHg. Il existe également un reflux hépatojugulaire. Le débit expiratoire de pointe est impossible à mesurer. L'interrogatoire de l'entourage révèle que depuis 10 jours environ, la dyspnée s'est progressivement aggravée, nécessitant l'administration d'une dose plus importante de bêta2-mimétiques chaque jour. Le DEP s'est considérablement diminué (diminution > 50 %), malgré l'augmentation par la patiente elle-même de la thérapeutique habituelle qui comporte outre les bêta2-mimétiques, une corticothérapie inhalée par budésonide à 800 µg/j et la théophylline retard à 600 mg/j. Mme A. n'avait pas voulu consulter son médecin en raison d'un désintérêt de ses problèmes de santé depuis ses problèmes conjugaux. Son mari signale au médecin traitant qu'elle s'automédique depuis quelques jours par Valium® (diazépam) et Tranxène® (clorazépate dipotassique) et qu'elle a pris de l'Aspirine® (acide acétylsalicylique) 500 mg au coucher pour des céphalées.

Questions

1. Quelle est la prise en charge thérapeutique immédiate pour cette patiente ?
2. Existaient-ils des signes précurseurs de cette crise d'asthme sévère ?
3. Quels étaient les probables facteurs déclenchants ?

Réponses

1. La prise en charge thérapeutique immédiate repose sur l'inhalation de fortes doses de bêta2-mimétiques courte durée d'action à l'aide d'une chambre d'inhalation, éventuellement une injection sous-cutanée de bêta2-mimétiques courte durée d'action associée à des glucocorticoïdes par voie orale ou intramusculaire en attendant le transport hospitalier. Le transport médicalisé doit être réalisé dans les plus brefs délais sous oxygénothérapie. À l'admission dans le service des urgences, la prise en charge consistera en la mise en place d'une corticothérapie par voie orale, la poursuite des bêta2-mimétiques inhalés à fortes doses et la surveillance de l'évolution sur le plan clinique et respiratoire.
2. Plusieurs signes précurseurs auraient dû être reconnus par la patiente ou son entourage : aggravation de la dyspnée, inefficacité des bêta2-mimétiques de courte durée d'action, chute progressive du débit expiratoire de pointe malgré la poursuite des traitements.
3. Dans ce contexte, plusieurs facteurs peuvent être identifiés sans pouvoir déterminer quel était le rôle de chacun dans la survenue de cette exacerbation asthmatique : prise d'acide acétylsalicylique car le tableau clinique préalable de la patiente évoque un syndrome de Fernand Widal, stress psychologique lié à des problèmes conjugaux, prise de médicaments sédatifs depuis quelques jours.

QCM

Questions

1. Parmi les médicaments suivants, quel(s) est (sont) celui (ceux) qui doi(ven)t être utilisé(s) lors de la prise en charge d'un asthme aigu grave ?
A. Oxygénothérapie.
B. Glucocorticoïdes par voie intraveineuse.
C. Mucolytiques.
D. Antibiotiques.
E. Bêta2-mimétiques de longue durée d'action

2. Parmi les médicaments suivants, quel(s) est (sont) celui (ceux) qui présente(nt) une action bronchodilatatrice immédiate ?
A. Cromoglycate de sodium.
B. Glucocorticoïdes par voie intraveineuse.
C. Glucocorticoïdes par voie inhalée.
D. Salbutamol.
E. Théophylline.

3. Parmi les polluants atmosphériques suivants, quel(s) est (sont) celui (ceux) qui peu(ven)t déclencher une crise d'asthme ?
A. Vapeurs d'isocyanates.
B. Poussières.
C. *Aspergillus fumigatus*.
D. Dioxyde de carbone.
E. Aucun.

4. Parmi les classes pharmacologiques suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) qui n'est (ne sont) pas recommandée(s) chez le patient asthmatique ?
A. Bêta2-mimétiques.
B. Anticholinestérasiques.
C. Médicaments parasympathomimétiques.
D. Bêtabloquants.
E. Aucune.

5. Parmi les médicaments de l'asthme suivants, quel(s) est (sont) celui (ceux) qui permet(tent) de prévenir un asthme d'effort ?
A. Glucocorticoïdes.
B. Antihistaminiques.
C. Salbutamol.
D. Kétotifène.
E. Cromoglycate de sodium.

6. Quel(s) effet(s) est (sont) recherché(s) lors du traitement d'une crise d'asthme par le salbutamol ?
A. Levée du bronchospasme par stimulation adrénergique.
B. Levée du bronchospasme par inhibition de la composante vagale.
C. Levée du bronchospasme par relaxation directe du muscle lisse.
D. Inhibition de la composante inflammatoire.
E. Stimulation respiratoire par augmentation de la sensibilité des centres bulbaires au CO_2.

7. Quel(s) médicament(s) peu(ven)t aggraver l'asthme ?
A. Acide acétylsalicylique.
B. Macrolides.
C. Indométacine.
D. Bêtabloquants en collyre.
E. Bêtabloquants par voie systémique.

8. Quelle(s) est (sont) l'(les) indication(s) d'utilisation d'une chambre d'inhalation ?
A. Au cours de l'asthme aigu grave.
B. Avant de mesurer le débit expiratoire de pointe.
C. En cas d'allergie aux acariens.
D. Lorsqu'il existe une mauvaise coordination main-bouche-respiration.
E. Pour limiter les effets indésirables des bêta2-mimétiques inhalés.

9. Parmi les substances actives suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) qui présente(nt) une activité bronchodilatatrice ?
A. Acétylcholine.
B. Atropine.
C. Pindolol.
D. Salbutamol.
E. Cromoglycate de sodium.

10. Parmi les propositions suivantes concernant les glucocorticoïdes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s) ?
- **A.** Aucun effet systémique n'est observé en cas d'administration par voie inhalée.
- **B.** Un phénomène de rebond peut être observé après un arrêt brutal du traitement.
- **C.** Ils constituent le pilier du traitement de l'asthme de tous les patients asthmatiques.
- **D.** Ils présentent une efficacité supérieure par voie systémique par rapport à la voie inhalée.
- **E.** Ils agissent par inhibition de la phospholipase A2.

Réponses

1. A, B, E.
- **C.** Les mucolytiques n'ont pas d'indication dans la prise en charge de l'asthme aigu grave en raison du risque de majoration de la toux et des bronchospasmes.
- **D.** Les antibiotiques sont indiqués uniquement en cas d'infection respiratoire associée.

2. D, E.
A, B, C. Les glucocorticoïdes et les cromones sont utilisés pour leur propriété anti-inflammatoire sur les voies aériennes qui constitue la composante principale du mécanisme physiopathologique de l'asthme.

3. A, B, C.
- **D.** Le dioxyde de carbone est présent à l'état de trace dans l'air expiré, mais compose près de 5 % de l'air expiré.

4. B, C, D.
- **A.** Les bêta2-mimétiques constituent au contraire le traitement de choix des crises ou exacerbations asthmatiques et peuvent être utilisés en association avec les glucocorticoïdes dans le traitement de fond de l'asthme.

5. C, E.
- **A.** Les glucocorticoïdes n'ont pas d'intérêt dans la prévention de l'asthme d'effort.
- **B, D.** Les antihistaminiques et le kétotifène sont indiqués en cas d'asthme à composante allergique.

6. A.

7. A, C, D, E.
- **A, C.** L'acide acétylsalicylique et l'indométacine peuvent donner des réactions allergiques.

8. D, E.
Les chambres d'inhalation sont indiquées en cas de mauvaise coordination main-bouche-respiration, notamment chez les jeunes enfants, de survenue d'effets indésirables (candidose, raucité de la voix, toux réflexe), de fortes doses de corticoïdes inhalés.

9. B, D.
- **A, C.** L'acétylcholine et le pindolol sont susceptibles de provoquer une bronchoconstriction.
- **E.** Le cromoglycate de sodium possède une activité anti-inflammatoire.

10. B, E.
L'administration de glucocorticoïdes par voie inhalée n'entraîne généralement pas d'effet systémique. Cependant, l'utilisation prolongée et à fortes doses peut conduire à l'apparition d'effets systémiques en raison de la fraction ingérée et absorbée dans la circulation générale. Certains types d'asthme (asthme intermittent, asthme d'effort) ne requièrent pas l'utilisation de glucocorticoïdes.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse :
http://www.em-consulte/e-complement/475077.